

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE FÍSICA APLICADA



**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE PORTADORES
MAGNÉTICOS COLOIDALES.
APLICACIONES AL DISEÑO DE SISTEMAS DE
LIBERACIÓN DE FÁRMACOS**

TESIS DOCTORAL

SALVADOR ÁNGEL GÓMEZ LOPERA
Granada, abril de 2003

Ángel V. Delgado Mora, Catedrático del Departamento de Física Aplicada, Universidad de Granada,

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación que se presenta en esta Memoria, titulado

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE PORTADORES MAGNÉTICOS COLOIDALES.
APLICACIONES AL DISEÑO DE SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS

ha sido realizado en este Departamento, bajo mi Dirección, por el Licenciado D. Salvador Ángel Gómez Lopera, y constituye su Tesis Doctoral.

Con esta fecha, autorizo su presentación ante la Comisión de Doctorado de la Universidad de Granada.

Granada, a veinticinco de Abril de dos mil tres.

Fdo.: Ángel V. Delgado Mora

El Doctorando

Salvador Ángel Gómez Lopera

A la memoria de mi abuela Carmen

A mis padres, Salvador y Maribel

A mis hermanas, Elisabel, Marian y Sandra

Quisiera expresar mi más sincero y profundo agradecimiento a las personas que cito a continuación, sin cuyo apoyo, colaboración y consejo no hubiese sido posible la realización y escritura del presente y modesto trabajo de investigación:

Al Dr. Ángel V. Delgado Mora, con quien siempre estaré en deuda, por su confianza inicial depositada en mí, al proponerme este bonito (y difícil) tema de investigación apenas terminados mis estudios de la licenciatura de Ciencias Físicas. Por sus sabias enseñanzas y ejemplos docente e investigador, que después de tanto tiempo trabajando “codo con codo”, he asimilado y hecho propios. Pero, sobre todo, porque me ha enseñado a tener paciencia, gran virtud cuando se quiere llevar a término una buena investigación.

Al Dr. Fernando González Caballero, por haberme acogido, sin condición alguna, en el seno del grupo de investigación de Física de Interfases y Sistemas Coloidales, del cual es fundador y coordinador. Por sus siempre interesantes consejos y, principalmente, por compartir conmigo muchas de sus vivencias en el apasionante Mundo de la Montaña, del cual somos y seremos eternos admiradores y esclavos.

Al Dr. Gerardo Pardo Sánchez, por haberme facilitado la estancia en el Departamento de Física Aplicada y por su constante interés desde el comienzo de mis investigaciones hasta la finalización de la Tesis.

Al Dr. Juan de Dios García López-Durán, por su predisposición en todo momento para cualquier cosa que haya necesitado siempre, y por sus excelentes consejos sobre temas de química y, particularmente, del agua.

Al Dr. Juan Salcedo Salcedo, por sus interesantes aportaciones en la resolución de problemas de informática, fruto de su profundo conocimiento del tema.

A los Drs. Visitación Gallardo y Luis Zurita, mis maestros iniciales en el trabajo experimental de laboratorio.

A mi buen amigo el Dr. José Luis Arias Mediano, extraordinario compañero de viaje, gran conocedor y hábil consejero del difícil y bonito Mundo de la Medicina y la Farmacología.

A mi amigo y compañero de estudios y batallas en la licenciatura, el Dr. Francisco J. Arroyo Roldán.

Al resto de mis compañeros (doctores, investigadores y profesores): Alfonso, Arturo, Cecilia, Juan de Vicente, Julián, Marisa, Manuel, M^a del Mar, M^a Carmen, Modesto, Rosario y Silvia.

No puedo resistirme, también, el agradecer a Gaia la cortesía que ha tenido al permitirme horadar en sus más recónditos secretos ocultos en bosques, mares y montañas, y especialmente, en sus paredes rocosas, mi mayor fuente de inspiración y motivación desde que aprendí a “caminar” por ellas.

*Una araña pateaba
porque salir no podía
de la tela que algún día
entreteje y enmaraña.*

CARMEN DEL MORAL MORALES

ÍNDICE

RESUMEN	I
ABSTRACT	III
Capítulo 1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Generalidades	3
1.2. La contribución del trabajo propuesto	6
1.3. Objetivos	7
1.4. Las dispersiones como formas de administración farmacéutica	8
1.4.1. Principios de la liberación de fármacos	8
1.4.2. Liberación controlada (o modificada) y direccionalidad del fármaco	11
1.4.3. La muerte biológica de las partículas coloidales	14
1.4.4. Los sistemas coloidales empleados en liberación controlada y direccional ..	19
Bibliografía	22
Capítulo 2. GENERALIDADES SOBRE LOS POLÍMEROS BIODEGRADABLES ..	25
2.1. Los polímeros biodegradables. Polilactida o ácido poliláctico (PLA)	27
2.1.1. Algunos conceptos previos	27
2.1.2. Polimerización de polímeros y copolímeros de polilactida	31
2.1.3. Caracterización de los polímeros	32
2.1.4. Degradación	34
2.1.5. Biocompatibilidad	36
2.1.6. Estudios clínicos en humanos	39
2.1.7. Aplicaciones	41
2.2. Mecanismos de degradación y eliminación de los polímeros	42
2.2.1. Introducción	42
2.2.2. Terminología	43
2.2.3. Una visión de los principales mecanismos	44

2.2.4. La degradación química de los polímeros biodegradables	46
2.2.5. Erosión del polímero	49
2.2.6. Eliminación del polímero	50
Bibliografía	52

Capítulo 3. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LAS PARTÍCULAS

COLOIDALES EMPLEADAS	61
3.1. Introducción: sobre los materiales empleados en la síntesis	63
3.2. Magnetita	64
3.2.1. Síntesis	64
3.2.2. Caracterización física: forma y tamaño	76
3.3. Microesferas de ácido poli(DL-láctico) o poli(DL-lactida) (PLA)	81
3.3.1. Síntesis	81
3.3.2. Caracterización física: forma y tamaño	85
3.4. Partículas compuestas magnetita/PLA	88
3.4.1. Síntesis	88
3.4.2. Caracterización física: forma y tamaño	91
3.5. Caracterización de las partículas sintetizadas	93
3.5.1. Caracterización física: superficie específica	93
3.5.2. Caracterización química de volumen y de superficie	95
3.5.2.1. Difracción de Rayos X	95
3.5.2.2. Análisis XPS	97
3.5.2.3. Análisis de IR por Transformada de Fourier	104
Bibliografía	108

Capítulo 4. PROPIEDADES MAGNÉTICAS

4.1. Generalidades	115
4.2. Determinación experimental	119
4.3. Propiedades magnéticas de las partículas de magnetita	119
4.3.1. Estructura	119

4.3.2. Susceptibilidad magnética-temperatura. Magnetización-temperatura	123
4.3.3. Curva de primera imantación y ciclo de histéresis	131
4.4. Partículas compuestas	136
4.4.1. Curva de primera imantación y ciclo de histéresis	136
Bibliografía	144

Capítulo 5. PROPIEDADES ELÉCTRICAS SUPERFICIALES: POTENCIAL

ZETA	147
5.1. Introducción: fenómenos electrocinéticos y potencial ζ	149
5.1.1. La doble capa eléctrica	149
5.1.2. Fenómenos electrocinéticos	152
5.2. Determinación experimental	166
5.3. Magnetita	167
5.3.1. Movilidad electroforética y potencial zeta en presencia de una fuerza iónica 1mM KNO ₃	167
5.3.2. Efecto del PVA sobre la magnetita: interacción PVA-magnetita	169
5.3.3. Evolución temporal de la movilidad	170
5.4. Microesferas de polilactida	171
5.5. Partículas compuestas	173
Bibliografía	175

Capítulo 6. TERMODINÁMICA SUPERFICIAL 177

6.1. Introducción	179
6.2. Interacciones interfaciales en sistemas dispersos	179
6.3. Componentes de la energía libre superficial	183
6.4. Comparación entre las interacciones Lifshitz-van der Waals y ácido-base	186
6.4.1. Implicaciones de $\Delta G_{131}^{AB} > 0$ y $\Delta G_{132} > 0$	190
6.4.2. Conexión entre las interacciones hidrófobas e hidrófilas	191
6.5. Determinación experimental	192
6.6. Energía libre superficial de partículas de magnetita, polímero y compuestas.	

Estudio comparativo	198
6.7. Energía libre superficial de interacción entre partículas de magnetita, polímero y compuestas, respectivamente. Estudio comparativo	202
Bibliografía	205
 Capítulo 7. ESTABILIDAD DE LAS SUSPENSIONES	 209
7.1. Generalidades	211
7.2. Interacciones entre partículas en suspensión: teoría DLVO	213
7.3. Teoría DLVO extendida	218
7.4. El potencial de interacción magnética	220
7.5. Metodología experimental	221
7.6. Estabilidad de suspensiones de polímero y de magnetita	224
7.6.1. Curvas absorbancia-tiempo de suspensiones de PLA	224
Turbidez frente a concentración	224
Formación de agregados	225
Curvas A-t a diversas concentraciones	227
7.6.2. Curvas absorbancia-tiempo de suspensiones de magnetita	230
Espectro de absorbancia	230
Efecto del pH sobre la estabilidad	231
Efecto de la fuerza iónica	238
Efecto de la aplicación de un campo magnético externo	243
7.7. Efecto del recubrimiento sobre la estabilidad	258
7.7.1. Estabilidad de las suspensiones de magnetita/PLA: efectos de la concentración y el campo magnético	258
7.7.2. Estabilidad de las suspensiones de magnetita/PLA: efectos del pH y el campo magnético	263
7.8. Curvas de energía potencial de interacción. Comparación con datos experimentales	265
Bibliografía	276

Capítulo 8. APLICACIÓN: ADSORCIÓN DEL FÁRMACO 21-FOSFATO

DISÓDICO DE BETAMETASONA	279
8.1. Introducción	281
8.1.1. Hormonas esteroides y otros compuestos sintéticos esteroides	282
8.1.2. Fármacos esenciales para la terapia contra el cáncer según la Organización Mundial de la Salud	286
8.1.3. La betametasona	289
8.2. Electroforesis en presencia de 21-fosfato disódico de betametasona	290
8.2.1. Efecto de la concentración de fármaco sobre la movilidad electroforética de las partículas	291
8.2.2. Efecto del pH sobre la movilidad electroforética de las partículas, en presencia de fármaco	294
8.3. Adsorción del fármaco	297
8.3.1. Espectro de absorción del fosfato de betametasona	298
8.3.2. Recta de calibración	299
8.3.4. Cinéticas de adsorción	300
8.3.5. Isotermas de adsorción	302
Bibliografía	308

Capítulo 9. CONCLUSIONES 311

RESUMEN

El presente trabajo está dedicado, principalmente, a la síntesis y caracterización de partículas coloidales compuestas por un núcleo magnético (magnetita) y un recubrimiento de material polimérico biodegradable (poli(DL-lactida)), cuyo fin es emplearlas como sistema transportador de fármacos dentro del campo de la liberación controlada (o modificada). Se analizan las condiciones apropiadas para tal fin, comenzando por la síntesis de los núcleos magnéticos, y continuando con la de microesferas del polímero empleado posteriormente como material de recubrimiento, para acabar con la de las compuestas. Para disponer de un buen criterio de comparación, se han realizado todos los experimentos del presente trabajo por triplicado, esto es, para los tres materiales iniciales (núcleos magnéticos, PLA y partículas compuestas magnetita/PLA), y todas las discusiones se presentan a modo de estudio paralelo de los tres sistemas coloidales, lo cual creemos que da al presente trabajo una especial riqueza. Se han estudiado las siguientes propiedades físicas de superficie y de volumen: forma y tamaño, superficie específica, estructura química de volumen y de superficie. Se caracteriza el comportamiento magnético de los núcleos, así como de las partículas compuestas, a través de medidas de la susceptibilidad magnética y el ciclo de histéresis. Para completar el trabajo, se realiza, en primer lugar, un estudio del comportamiento electrocinético de los sistemas en función del pH -a fuerza iónica constante-, a continuación un estudio de la termodinámica superficial y, finalmente, de la estabilidad de las suspensiones. Dado que nuestro objetivo último es el diseño de un sistema de transporte y liberación controlada de fármacos, se presentan, también, resultados concernientes al efecto del glucocorticoide 21-fosfato disódico de betametasona sobre las propiedades eléctricas superficiales de los tres tipos de partículas, observando claras diferencias entre el comportamiento de las partículas de magnetita y el de las recubiertas o formadas sólo por polímero. Se demuestra así que la capa de polímero afecta también considerablemente a la capacidad del coloide para adsorber este fármaco (empleado en algunas terapias antineoplásicas) y, probablemente, otros medicamentos de interés en el tratamiento de aquellas enfermedades en las que se necesita una concentración local elevada de cualquier producto terapéutico no exento de efectos colaterales adversos, como es el caso de los usados en la quimioterapia de los tumores sólidos.

ABSTRACT

The present work is mainly dedicated to the synthesis and characterization of composite colloidal particles with a magnetic core (magnetite) and a polymeric biodegradable material shell (poly(DL-lactide), PLA). The aim is to use them as drug carrier systems in the field of controlled (or modified) release. The appropriate synthesis conditions are analyzed for such purpose, starting with the synthesis of the magnetic nuclei, and continuing with that of microspheres of the polymer used later as shell material. The final step is the manufacture of the composite colloids. In order to have a good comparison, all the experiments of the work have been run in triplicate, that is, for the three individual materials (magnetic nuclei, PLA and composite particles magnetite/PLA) and all the discussions are presented by way of parallel study of the three colloidal systems. The following surface and bulk properties have been studied: shape and size of the particles, specific surface area, chemical composition. The magnetic behavior of the nuclei is characterized, as well as that of the composite particles, through measurement of the magnetic susceptibility and the hysteresis cycles. In addition, a study of the electrokinetic behavior of the systems as a function of pH -at constant ionic strength- has been complemented by an investigation of their surface thermodynamics to check the extent of coverage achieved. Very significant results were also obtained in the analysis of the stability of the suspensions. Since our final aim was the design of a drug carrier and controlled release system, we also present a series of preliminary results concerning the effect of the glucocorticoid betamethasone 21-phosphate sodium salt on the surface electrical properties of the three kinds of particles, observing clear differences between the behavior of magnetite particles and of composite or pure polymeric colloids. It is demonstrated that the polymer layer affects considerably the capacity of the colloid for adsorbing this drug and, probably, other drugs of interest in the treatment of those pathologies in which one needs an elevated local concentration of any therapeutic product but without adverse side effects, like those used in the chemotherapy of the solid tumors.

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. Generalidades.

Tradicionalmente se ha considerado que la Ciencia de las Interfases y los Sistemas Coloidales es simplemente una parte de la Fisicoquímica sin demasiadas implicaciones en procesos de interés tecnológico, y con interés sobre todo académico. Estas ideas, sin embargo, se han ido desechando en los últimos años, dado que, en la práctica, la fenomenología de las superficies e interfases se infiltra en muchas áreas de la tecnología, que van desde el desarrollo y fabricación de nuevos productos hasta fenómenos con implicaciones en la biología y la ciencia del medio ambiente. Pueden citarse muchos ejemplos: será difícil que un ingeniero químico no se encuentre en algún momento ante la necesidad de producir materiales cerámicos, emulsiones alimentarias o de otro tipo, suspensiones de pigmentos, etc. O, desde otro punto de vista, uno de los problemas que se han de afrontar en muchos procesos de producción es el tratamiento de aguas residuales que contienen partículas en suspensión que hay que eliminar (Elimelech y cols., 1995). Otras veces, por el contrario, lo que se busca es la producción de partículas de forma y tamaño controlados (Myers, 1991), o la separación selectiva de especies coloidales o macromoleculares en cantidades y con costes aceptables.

Poco a poco se ha ido reconociendo este interés fuera del mundo puramente académico, y se ha visto aumentar el número de publicaciones dedicadas no sólo al análisis de los aspectos puramente fundamentales de estos fenómenos, sino a su traslado a los aspectos más aplicados y su introducción en procesos de fabricación (McKay, 1994; Williams, 1992). Con todo, muchos aspectos de importancia crítica de la ingeniería de sistemas coloidales se considera que están subexplotados o mal entendidos. Conseguir la integración de un conocimiento bien fundamentado de la ciencia de superficies con su aplicabilidad en procesos tecnológicos puede suponer, según muchos autores, un paso importante en el desarrollo de nuevas técnicas en muy diversos campos.

Uno de estos campos, donde las aplicaciones están empezando a convertirse en realidad,

es la *tecnología de portadores magnéticos* (TPM), que se originó en los años 40 en el contexto de la purificación de aguas: el objetivo era absorber la materia orgánica sobre partículas coloidales de magnetita, que después se separaban del líquido mediante su agregación en presencia de un campo magnético, con la consiguiente formación de coágulos de gran masa, que se retiraban por sedimentación. A pesar de la elegancia del método, la TPM tardó varias décadas en despertar de nuevo interés y, en realidad, hubo que esperar a que se propusieran aplicaciones potencialmente comerciales para que esta tecnología recobrara interés. Y esto ocurrió sobre todo en el área de la biotecnología, en particular en la purificación y separación de enzimas y células, inmunoensayos, diseño de biosensores, etc. (Dekker, 1989; Miyabayashi y Mattiason, 1988). En el trabajo que aquí se propone, el objetivo se centra en las aplicaciones de las dispersiones coloidales al diseño de sistemas de *liberación y dosificación controlada de fármacos*.

Como es sabido, la actividad biológica de una sustancia terapéuticamente activa (un fármaco) dependerá, ante todo, de la naturaleza de su interacción con el tejido u órgano diana. Para que la interacción se produzca, es necesario, en primer lugar, que el fármaco esté en el sitio deseado en cantidad suficiente como para conseguir la respuesta buscada: esto significa que el agente terapéutico debería liberarse en un lugar concreto del organismo y con una velocidad controlable. Ello requiere que atraviese una serie de membranas lipídicas hasta llegar al lugar donde se necesita su acción. El mecanismo de transporte a través de las barreras biológicas es todavía objeto de debate, aunque suele admitirse que la mayoría de los fármacos las atraviesan por difusión pasiva. Por ello, la vía oral es la más frecuentemente usada para la administración, puesto que permite la absorción satisfactoria de un amplio número de medicamentos. Sin embargo, el tracto gastrointestinal también metaboliza el material ingerido, y por tanto, los fármacos deben ser estables ante los cambios de pH y las enzimas que actúan en el proceso. Por este motivo, a veces se utilizan vías alternativas de administración, en particular, la parenteral, es decir, aquella en la que el medicamento se suministra a través de inyección intramuscular o intravenosa (raramente intraarterial por los riesgos que conlleva).

Cualquiera que sea el método, las dificultades asociadas con la administración repetida

necesaria para mantener la concentración de fármaco en el plasma en niveles suficientes para conseguir la acción terapéutica, han llevado al diseño de sistemas de liberación controlada. En ellos el medicamento se libera a un ritmo casi constante durante un periodo prolongado de tiempo. En este contexto cabe mencionar la posibilidad de usar administración intravenosa de suspensiones coloidales de partículas cargadas de fármaco. Un problema relacionado con el anterior es el diseño de sistemas capaces de dirigir el fármaco al tejido enfermo exclusivamente, evitando su distribución por otras partes del organismo. Esto es particularmente interesante en el tratamiento de tumores sólidos.

Los dos objetivos, direccionalidad y control de liberación, pueden conseguirse mediante el uso de sistemas portadores de tamaño coloidal. Para que una suspensión sea aplicable con estos objetivos se requiere, al menos, que:

- Las partículas sean capaces de adsorber una cantidad apreciable y controlable de fármaco.
- La liberación sea posible al ritmo adecuado.
- El coloide sea estable *in vitro* y en el tránsito hacia el lugar de acción *in vivo*.
- El sistema tenga mínima toxicidad y provoque una mínima respuesta inmunológica.
- Sea biodegradable, y, preferiblemente, debería estar en las listas de productos admitidos como no tóxicos por las autoridades sanitarias.
- Las partículas sean económicamente rentables en su producción a gran escala.

Uno de los puntos más importantes en conexión con este trabajo es que lo que les ocurra a las partículas coloidales una vez se hallen en la corriente sanguínea depende de la vía de administración, y de sus propiedades superficiales y tamaño (Tomlison y Davis, 1986). Así, si las partículas tienen diámetros por encima de las 7 micras, quedarán atrapadas en los capilares pulmonares, mientras que para tamaños menores su vía de eliminación del organismo ocurre a través de la respuesta inmunológica, principalmente por la acción de los macrófagos; precisamente, este hecho favorece la acción terapéutica de los sistemas coloidales en el caso de patologías del sistema fagocitario (como lepra, tuberculosis o leishmaniosis).

En cuanto al papel de las propiedades superficiales de las partículas, podríamos resumir diciendo que mediante su control es posible prevenir el proceso llamado opsonización, en virtud del cual se adsorben sobre las partículas coloidales componentes de la sangre que las hacen reconocibles por el sistema inmunológico y posibilitan su fagocitosis por los macrófagos. Por ello, tanto la carga superficial como -parece que aún más importante- las propiedades energéticas superficiales -en términos breves, el carácter hidrófilo o hidrófobo de las partículas- de los coloides pueden afectar el proceso, sobre todo en su primera etapa, la opsonización (Davies y cols., 1984).

Consideremos, finalmente, la utilidad de las partículas con propiedades magnéticas especiales. Es sin duda un campo de investigación muy prometedor: la posibilidad de contribuir a resolver el gran problema de la especificidad tisular, particularmente en el tratamiento del cáncer, mediante el uso de un campo externo capaz de conducir las partículas cargadas de fármaco al órgano específico afectado por el tumor y, además, controlar la liberación del agente terapéutico, se ha explorado durante muchos años. La mayor parte de los trabajos se han centrado en el uso de magnetita u otras ferritas como núcleo de nanopartículas esféricas de polímeros biodegradables: así, se ha demostrado la utilidad de microesferas de albúmina con magnetita en su interior para la liberación controlada de fármacos tales como mitomicina o adriamicina (Kato y cols., 1979; Widder y cols., 1980). Los escasos resultados disponibles, tanto *in vivo* como *in vitro*, son prometedores, en el sentido de que si se aplica un campo magnético a la parte del cuerpo donde se necesita la acción citostática, las partículas magnéticas pueden en principio verse atraídas a la región deseada y mantenerse allí, mientras se produzca la liberación del fármaco, aumentando así su concentración local de éste y evitando o disminuyendo su presencia en otras partes del organismo donde su acción es simplemente tóxica.

1.2. La contribución del trabajo propuesto.

La experiencia investigadora de nuestro grupo está obviamente alejada de los aspectos directamente relacionados con la acción terapéutica de los fármacos, sus propiedades como medicamentos, etc. Por ello, la contribución del presente trabajo se centrará en:

- Síntesis de los núcleos magnéticos y, muy especialmente, caracterización de sus propiedades eléctricas superficiales. Análisis de su estructura, forma y tamaño. Determinación de su pureza y composición química mediante difracción de R-X, y análisis XPS y de IR.

- Síntesis y caracterización (similar a la realizada con los núcleos magnéticos) de partículas esféricas de un polímero biodegradable, poli(ácido láctico) (PLA) en nuestro caso.

- Síntesis y caracterización de partículas compuestas por un núcleo de magnetita y un recubrimiento de PLA.

- Estudio de las propiedades termodinámicas superficiales (incluyendo el carácter hidrófobo e hidrófilo) de los sistemas y de la estabilidad de los mismos (potenciales de interacción entre partículas).

- Análisis de su capacidad de adsorción de fármacos.

1.3. Objetivos.

En este trabajo se propone alcanzar los siguientes objetivos:

1. Síntesis de partículas monodispersas de forma esférica de ferrita con la composición: $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ (magnetita). Caracterización de su forma, tamaño, propiedades magnéticas, composición química y estructura. Se utilizarán métodos de hidrólisis forzada de disoluciones de los iones metálicos implicados, seguidos de procesos de transición gel-sol.
 2. Determinación de las propiedades eléctricas superficiales de las partículas mediante electroforesis. Uso de modelos teóricos para evaluar su carga eléctrica superficial. Control de la misma en función de las características iónicas del medio de suspensión.
-

3. Síntesis de microesferas del polímero PLA. Caracterización superficial completa, como se ha descrito en los puntos anteriores para las ferritas.
4. Síntesis de las partículas compuestas. Con el fin de obtener los portadores magnéticos, se procederá a la síntesis de los polímeros en medios acuosos que contienen las partículas de ferrita. Se analizarán las condiciones (temperatura, composición del medio, tiempo de reacción) en las que se obtenga el mejor recubrimiento y la máxima homogeneidad en tamaño de los portadores.
5. Estudio de las propiedades (eléctricas y termodinámicas) superficiales de las partículas recubiertas. Verificación de la efectividad del recubrimiento de polímero.
6. Estudio de la estabilidad de los sistemas coloidales en suspensiones acuosas, en presencia y ausencia de un campo magnético externo aplicado. Efecto del pH y la fuerza iónica del medio.
7. Análisis electrocinético de la adsorción del fármaco fosfato disódico de betametasona, un glucocorticoide que es un derivado sintético de uno de aquellos fármacos que propugna la OMS como genéricos para la lucha contra el cáncer, y que también se emplea frecuentemente en el tratamiento de enfermedades alérgicas e inflamatorias. Su adsorción se puede cuantificar mediante medidas de absorbancia UV en función de las características del medio.

1.4. Las dispersiones como formas de administración farmacéutica.

1.4.1. Principios de la liberación de fármacos.

La direccionalidad y liberación controlada de los fármacos constituyen temas de investigación de gran interés, ya que persiguen minimizar la dosis de fármaco a emplear en el

tratamiento de la enfermedad, para conseguir dañar lo menos posible el resto de órganos, tejidos y células sanos del enfermo. En este apartado desarrollaremos brevemente algunas de las principales ideas y conclusiones dentro de este campo en evolución, dentro del marco de las dispersiones coloidales.

La actividad biológica de un fármaco depende fundamentalmente de la naturaleza de la interacción entre aquel y el tejido diana. Para conseguir tal efecto el fármaco debe estar presente en el sitio diana en cantidad suficiente para producir la respuesta deseada, lo cual implica que se libere en el sitio apropiado y a la velocidad adecuada. Esto se puede controlar si la sustancia activa es formulada adecuadamente antes de la administración. Por ejemplo, la misma cantidad de fármaco puede tener un efecto diferente cuando viene dada en forma de solución oral a cuando viene dada en forma de tableta o pastilla sólida, debido a las diferencias en la velocidad a la cual el fármaco es absorbido por el tubo digestivo en estos dos casos. La preparación de *medicinas* a partir de los *fármacos*, *drogas* o *principios activos* puros es, por ello, un extenso e importante campo dentro de las ciencias farmacéuticas, que incorpora elementos de ingeniería y ciencia de materiales, química física, ciencia de polímeros, química de soluciones y bioquímica, entre otros (Craig, 1994). En particular, puesto que un gran número de formas de dosificación involucran la dispersión de un fármaco o partículas que contienen fármaco en un medio líquido, es esencial que el formulador posea conocimientos de la ciencia y tecnología de las dispersiones.

Cuando un fármaco es introducido en el cuerpo, debe atravesar una serie de membranas lipídicas a fin de alcanzar el sitio de acción. Estas membranas están compuestas mayormente por fosfolípidos y colesterol, con un cierto número de proteínas incorporadas. El mecanismo de transporte a través de las barreras biológicas es todavía un tema de debate, pero en general, se cree que la mayor parte de los fármacos (aunque no todos) atraviesan las membranas por difusión pasiva. Si bien los fármacos pueden venir dados para diversas rutas de administración, la oral es con mucho la más frecuentemente usada, así como conveniente para el paciente, ya que permite la absorción satisfactoria de un amplio conjunto de medicamentos. Como el sistema gastrointestinal es el responsable de la absorción de los nutrientes de los alimentos, tiene una

serie de características que pueden ser explotadas para la absorción de fármacos. Por ejemplo, las microvellosidades del intestino delgado le confieren una gran superficie sobre la cual puede ocurrir la absorción, mientras que mecanismos adicionales que involucran una emulsificación vía las sales de la bilis deberán relacionarse con la absorción de algunos fármacos liposolubles. Sin embargo, el sistema gastrointestinal también metaboliza el material ingerido; por consiguiente, los fármacos administrados por esta ruta deben ser estables a los cambios de pH y a la presencia de las enzimas del tubo digestivo. Además, la sangre del tejido del tubo digestivo es transportada directamente al hígado a través de la vena porta hepática, donde muchos fármacos son extensivamente metabolizados antes de entrar en la circulación venosa.

Muchos fármacos, en particular las proteínas, no pueden administrarse por vía oral, pues la cantidad de fármaco intacto (inalterado) absorbido a través de la membrana del tubo digestivo es demasiado pequeña como para producir un beneficio al paciente. Como resultado de estas y otras dificultades, muchos fármacos deben administrarse por rutas alternativas. Algunos ejemplos son la administración parenteral (generalmente sinónimo de las rutas de inyección), tópica, inhalación, rectal, y para unos cuantos fármacos, intranasal. La administración parenteral es particularmente importante porque evita muchos de los problemas asociados con la liberación de fármacos orales. La distribución de los fármacos inyectados dependerá de la ruta de administración.

Los fármacos inyectados en la circulación venosa se dirigen en primer lugar al corazón, y luego a los pulmones, donde la sangre fluye a través de los capilares alveolares antes de volver en estado oxigenado al corazón; entonces el fármaco entra en el sistema arterial. La inyección directamente en el sistema arterial hace que el fármaco se dirija en primer lugar a los capilares de cualquier órgano que se encuentre la circulación en el camino. Sin embargo, aunque la administración intraarterial suele citarse a menudo como un método para direccionar los fármacos a los órganos específicos, hay una serie de dificultades asociadas con esta ruta. En concreto, el espesor de las arterias, la alta presión de la sangre en las mismas y el considerable riesgo durante la administración de la inyección, hacen preferibles las administraciones intravenosa,

intramuscular o subcutánea en la mayor parte de los casos. Una vez que el fármaco se encuentra en los capilares más finos, es posible su difusión por los tejidos, conduciendo a la respuesta biológica.

1.4.2. Liberación controlada (o modificada) y direccionalidad del fármaco.

Mientras que la mayoría de los fármacos pueden encontrarse en formas de dosificación convencional (tabletas, cápsulas, inyecciones de disoluciones...), hay ocasiones en que estas formas son inapropiadas. En concreto, las formas de dosificación convencionales a menudo requieren una administración repetida con objeto de mantener la concentración de fármaco en la sangre a un nivel suficientemente alto como para asegurar un efecto terapéutico. La administración frecuente puede resultar un inconveniente para el paciente, conduciendo a un pobre cumplimiento del régimen de dosis prescrito. Además, una administración repetida puede provocar considerables fluctuaciones en los niveles de fármaco en la sangre entre dosis, causando a veces efectos tóxicos secundarios o una respuesta inadecuada del fármaco cuando los niveles en sangre están en el máximo o el mínimo respectivamente. Un método para salvar estos problemas ha sido el desarrollo de los sistemas de liberación controlada (también llamada liberación modificada), en los que el fármaco es liberado desde la forma de dosificación a velocidad constante (o casi-constante) durante un periodo prolongado de tiempo. Estas formas de dosificación pueden venir dadas por vía oral en dispositivos tales como las matrices poliméricas, desde las que el fármaco se difunde lentamente, o como pastillas esferoidales recubiertas por una película polimérica insoluble. Alternativamente, los sistemas de liberación controlada pueden venir dados para inyectar, por ejemplo, como sistemas acuosos de partículas para administración intravenosa o como suspensiones aceitosas para uso intramuscular. También se han diseñado preparaciones de liberación controlada para administración nasal, vaginal y tópicas, así como vía los pulmones.

Una aproximación relacionada es el desarrollo de sistemas de fármacos direccionales. Aunque es deseable que el fármaco se difunda a través del tejido de interés, una proporción significativa de aquel se distribuirá hacia otras regiones del cuerpo, lo que conlleva dos

dificultades: en primer lugar, el fármaco puede actuar en otros órganos además de en el tejido diana, aumentando la probabilidad de efectos adversos; en segundo lugar, la concentración del fármaco en el sitio de acción puede ser baja, dando lugar a características de distribución desfavorables o una pobre absorción. Por tanto, es preferible dirigir el fármaco hacia el tejido de interés más que permitir la libre circulación en el torrente sanguíneo. Además, puede ser necesario en algunos casos, no solamente dirigirse al órgano diana, sino también a células o incluso sitios intracelulares dentro del mismo.

Un ejemplo particularmente oportuno acerca de la necesidad de fármacos direccionales es el tratamiento de los tumores sólidos. El tamaño de un órgano y el número de células que contiene están gobernados por una serie de mecanismos. Sin embargo, estos mecanismos de control se pueden volver deficientes, causando una anormal proliferación de células. El tumor resultante puede tratarse por cirugía, terapia por radiación o terapia por fármacos. También se están explorando otras técnicas tales como la aplicación de la energía electromagnética y terapia génica. La farmacología intenta explotar las diferencias entre las células cancerosas y las sanas, permitiendo de este modo una toxicidad selectiva cerca de los tumores. Sin embargo, debido al parecido intrínseco entre estas células, a menudo sólo es posible explotar la rápida velocidad de división celular de los tumores en vez de diseñar fármacos que reconozcan características bioquímicas específicas que no se encuentran en los tejidos sanos. Estos fármacos, conocidos como agentes citotóxicos, matan a las células que se encuentran en un estado de división rápida. Por desgracia, también son tóxicos para las células sanas que se dividen rápidamente, en particular las del intestino, los folículos pilosos (por eso se cae el pelo con estos tratamientos), la médula ósea, los testículos y el feto. Además, un problema con los tumores sólidos es que el fármaco debe estar en concentración suficientemente alta como para penetrar en el tumor. En general, los tumores no son reconocidos hasta que tienen varios centímetros de diámetro y, para entonces, habrán formado un núcleo denso rodeado por una capa exterior más permeable. La penetración del fármaco en el núcleo puede estar altamente impedida, dificultando el tratamiento farmacológico de los tumores sólidos. Un método que evita estas dificultades consiste en inyectar el fármaco directamente en el interior del tumor, pero pueden aparecer problemas relacionados con la rápida difusión del fármaco conforme se aleja del tumor en la circulación general. Una

alternativa aproximada consistiría en desarrollar métodos de direccionalidad específica que maximicen la concentración del fármaco en las proximidades del tumor.

Tanto la *direccionalidad* como la *liberación controlada* de fármacos se pueden conseguir con los sistemas de transportadores, ya sea para liberar el fármaco en un área específica del cuerpo, ya sea para retardar la liberación del fármaco. Los *sistemas dispersos* se han utilizado extensamente para ambos propósitos, principalmente para la direccionalidad. Estas formas de dosificación son llamadas con poca exactitud sistemas coloidales de liberación de fármacos, y están compuestos por suspensiones acuosas de partículas que contienen fármacos, normalmente administradas por inyección. Podemos resumir los requisitos que deben cumplir los sistemas coloidales empleados para la direccionalidad como sigue (Davis e Illum, 1986):

- El fármaco debería acumularse selectivamente en el sitio de acción, con concentraciones residuales muy pequeñas en otros tejidos o en la circulación.
 - Las partículas portadoras deben ser capaces de transportar una cantidad apropiada de fármaco, porque si no lo hacen, la dosis requerida puede ser demasiado grande como para una administración práctica.
 - El fármaco debería ser liberado a la velocidad apropiada en el sitio de acción, aunque esto es, a menudo, difícil de medir experimentalmente y normalmente se estima, *in vitro* o indirectamente *in vivo*, midiendo los niveles de fármaco en sangre.
 - El coloide debería ser estable *in vitro* y en el tránsito hacia el sitio requerido *in vivo*.
 - El sistema debería mostrar toxicidad e inmunogenicidad mínimas, y también necesita ser biodegradable para prevenir la acumulación del portador.
-

- Finalmente, el sistema debe ser relativamente simple para ser producido a gran escala.
- Otro requisito que podría incluirse es que los materiales usados en el coloide deberían haber sido reconocidos previamente como no tóxicos por las autoridades sanitarias pertinentes.

1.4.3. La muerte biológica de las partículas coloidales.

Los sistemas coloidales se administran principalmente por inyección, pues, generalmente, las partículas no son absorbidas intactas por el sistema gastrointestinal. La muerte de las partículas coloidales en el torrente sanguíneo depende del tamaño y las características superficiales de la partícula así como de la ruta de administración.

En cuanto al efecto del tamaño de la partícula, se sabe que las partículas con diámetro mayor de 7 μm se acumularán en los pulmones, porque estos órganos contienen la primera red de capilares que las partículas se encontrarán. Para tamaños de partícula menores es improbable que las partículas queden físicamente atrapadas, siendo entonces el sistema inmunológico el principal mecanismo de eliminación de las partículas de la circulación.

Las células y tejidos responsables de la eliminación física de las partículas en la circulación se conocen como el sistema reticuloendotelial, y el método empleado es la fagocitosis. El término “sistema reticuloendotelial” se originó en la creencia de que las células que lo constituyen eran endoteliales y estaban asociadas con filamentos compuestos por reticulina. Ahora se sabe que ninguno de esos criterios es válido; las células son glóbulos blancos asociados a tejidos (macrófagos) y se ha propuesto como alternativo el calificativo de “sistema de fagocitos mononucleares” (van Furth, 1970).

Los principales tejidos asociados con el sistema fagocítico mononuclear son el hígado, la médula ósea y el bazo, de los cuales el primero es normalmente el más importante. Por

ejemplo, se ha comprobado (Bradfield, 1980) que después de inyectar por vía intravenosa glóbulos rojos de oveja en ratones, el 90% fue retenido en el hígado, el 5% en el bazo y un porcentaje ínfimo en la médula ósea. Dentro del hígado, las células de Kupffer son las principales responsables de la eliminación por fagocitosis de las partículas, aunque los hepatocitos y las células endoteliales también juegan un cierto papel. También hay macrófagos en los pulmones, pero estos tienden a estar asociados con la membrana alveolar en la interfase aire-membrana más que en los capilares alveolares, por lo que este no es un lugar importante para la eliminación de partículas de la circulación.

El sistema de fagocitos mononucleares constituye la mayor barrera al uso de sistemas coloidales de liberación de fármacos, pues cualquier coloide inyectado será rápidamente retirado de la circulación y digerido. Por ejemplo, Illum y Davis (1984) han comprobado que más del 90% de una dosis de partículas puede ser retirado de la circulación en el primer minuto desde la inyección, lo cual se puede utilizar en el tratamiento de cualquier enfermedad del sistema de fagocitos mononucleares. En concreto, la lepra, la tuberculosis y la leptospirosis conllevan una infección de las células macrófagos, por lo que es teóricamente posible direccionar el fármaco a esas células incorporando fármacos en las partículas coloidales, que serán atrapados por los macrófagos enfermos. También se ha sugerido que los inmunomoduladores, que se encargan de estimular a los macrófagos hacia un estado activo, pueden incorporarse en los coloides con el objeto de causar un efecto antitumoral, pues si se tiene una población de macrófagos más activa, puede verse aumentada la resistencia al desarrollo del tumor (Fidler y cols., 1982).

Mientras que el tratamiento de estas y otras enfermedades vía sistemas coloidales es un paso muy interesante, el sistema de fagocitos mononucleares sigue siendo una importante barrera a la direccionalidad hacia otros tejidos que no sean los asociados con el sistema inmunológico mismo. Una forma de evitar el sistema de fagocitos mononucleares consiste en suprimir el sistema inmunológico; de esta forma los coloides inyectados permanecerán en la circulación durante prolongados periodos de tiempo, aunque este método es en sí mismo un camino de acción peligroso debido a la amenaza de la resistencia del paciente a la infección (Poste y Kirsh, 1983).

Sin embargo, se ha generado cierto interés al observarse que cuando el sistema de fagocitos mononucleares es parcialmente suprimido o las características del coloide son alteradas apropiadamente, las partículas pequeñas pueden ser atrapadas por los leucocitos circundantes y liberadas en los pulmones (Fidler, 1980). Esto presenta la posibilidad de usar fármacos con direccionalidad hacia los pulmones para el tratamiento de cánceres y otras situaciones locales.

La respuesta a la anulación del sistema de fagocitos mononucleares depende finalmente de la comprensión de los mecanismos que se suceden en el proceso de eliminación. Este tema ha sido ampliamente estudiado, con el fin de usar este conocimiento en el diseño de sistemas de transportadores coloidales más eficientes. A continuación veremos los *principales mecanismos del proceso de eliminación* (Fleer y Lyklema, 1983; Hessellink, 1983; Norde, 1984; Moghimi y Patel, 1989).

Cuando se inyecta una partícula coloidal en el torrente sanguíneo, diversas componentes de la sangre se adsorberán sobre la superficie de aquella, proceso conocido como *opsonización*. Las sustancias responsables de este proceso (opsoninas; proteínas reguladoras del complemento¹) son macromoléculas, entre las que se incluyen la inmunoglobina G, la enzima C_3b y la fibronectina (Iáñez Pareja, 2003; Silverstein y cols., 1978). Los mecanismos involucrados son complejos pero, en general, se cree que moléculas flexibles como las proteínas no globulares y los polisacáridos se adhieren a la partícula mediante enlaces en múltiples puntos, conduciendo a un gran número de enlaces, comparativamente débiles, por molécula. La desorción es, por tanto, difícil, pues implicaría la ruptura simultánea de todos los puntos de contacto. Se cree que las moléculas más rígidas, como las proteínas globulares, sufren un reordenamiento estructural al adsorberse sobre la partícula circulante, posiblemente por ruptura de enlaces de van der Waals entre las partes hidrófobas del interior de la molécula. Esta ruptura de enlaces incrementa la

¹ Se define el complemento como un sistema funcional de unas 30 proteínas del suero, que interaccionan entre sí de modo regulado formando una cascada enzimática, permitiendo una amplificación de la respuesta humoral. La activación y fijación del complemento a microorganismos o, como en este caso, a micropartículas, constituye un importantísimo mecanismo efector del sistema inmune, facilitando la eliminación del antígeno y generando una respuesta inflamatoria.

flexibilidad de la proteína como un todo, aumentando también, como consecuencia, la entropía del sistema y haciendo irreversible el proceso de adsorción.

Después de la opsonización las partículas son reconocidas por el sistema de fagocitos mononucleares, y se produce la fagocitación por los macrófagos. Generalmente se cree que aunque es difícil (pero no imposible) prevenir la eliminación de las partículas opsonizadas, es posible prevenir el proceso de opsonización mismo alterando las características superficiales de las partículas. El proceso de reconocimiento puede estar relacionado con el tamaño, la carga superficial y la naturaleza química del coloide (Bradfield, 1984; Hsu y Juliano, 1982). Las partículas con tamaño comprendido entre 300 nm y 2 μ m tienden a localizarse en las células de Kupffer del hígado, mientras que las que tienen un diámetro de 100-300 nm tienden a hacerlo en los hepatocitos (Tomlinson, 1983). Se ha sugerido (Illum y cols., 1982) que las partículas cargadas negativamente pueden ser retenidas preferencialmente en el hígado, mientras que las cargadas positivamente se acumulan inicialmente en los pulmones. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la carga superficial de una partícula antes de la inyección no será necesariamente la misma que cuando la partícula esté circulando en la sangre una vez que haya tenido lugar la opsonización; por tanto, ha de tenerse una gran cautela a la hora de interpretar los resultados. A pesar de que, tal y como se ha sugerido, todos los coloides adquieren una carga superficial negativa cuando han sido inyectados, hay cierta confusión sobre el papel de la carga inicial de la partícula en el proceso de opsonización (Wilkins y cols., 1979). En general, las partículas con superficie hidrófoba tienden a ser eliminadas a mayor velocidad que las que tienen superficie hidrófila (van Oss y cols., 1975), de aquí que uno de los efectos del proceso de opsonización pueda ser el volver las partículas más hidrófobas, y por tanto, que haya más probabilidad de que sean atrapadas y eliminadas por el sistema de fagocitos mononucleares.

Todo lo anterior sugiere que, si se alteran las características superficiales de las partículas, la distribución se verá asimismo afectada, que es precisamente lo que se ha encontrado. Por ejemplo, las partículas tratadas con gelatina se vuelven muy sensibles a la opsonización por fibronectina (Cararelli y cols., 1984). Estudios sobre glóbulos rojos muestran que el tratamiento

con glutaraldehído, produce la opsonización por inmunoglobulina G, mientras que el tratamiento con N-etilmaleimida produce la opsonización por c_3b (Kaplan, 1977). Otros estudios han demostrado el efecto de las características superficiales sobre la opsonización y el proceso de eliminación (Beukers y cols., 1980; Illum y Davis, 1982; Illum y cols., 1986; Sjöholm y cols., 1979; Wilkins y Myers, 1966). Un desarrollo interesante es el uso de agentes surfactantes para recubrir las partículas coloidales, pues no sólo las pueden volver más hidrófilas, sino que también pueden reducir la adhesión partícula-macrófago a través de la estabilización estérica. Se ha demostrado (Illum y cols., 1986) que microesferas de poliestireno recubiertas con surfactante (poloxámeros, poloxamina y xantano) pueden inhibir *in vitro* la eliminación de las partículas por macrófagos peritoneales de ratón. Estudios *in vivo* (Illum y Davis, 1982) confirman que la distribución de las microesferas en los tejidos puede ser radicalmente alterada, según el surfactante empleado. Esto presenta, por tanto, la posibilidad de controlar el destino de las partículas coloidales mediante el uso de técnicas apropiadas de recubrimiento.

Otro problema asociado con la direccionalidad del fármaco es que, aunque el sistema de fagocitos mononucleares sea evitado, las partículas deberían entonces ser capaces de abandonar la circulación para entrar en el órgano diana. Evidentemente, las partículas con tamaños usados en liberación de fármacos no pueden simplemente difundirse a través de las membranas capilares del mismo modo que lo hacen las moléculas individualmente, mucho más pequeñas. Sin embargo, las partículas pueden escaparse de la circulación por un proceso conocido como extravasación. Los capilares pueden considerarse comprendidos en tres categorías (Bundgaard, 1980): la primera es la de los *capilares continuos*, que consisten en células estrechamente empaquetadas por debajo de las cuales hay una membrana basal continua, por tanto, no existe la posibilidad de extravasación de estos a no ser que sean rotos por un trauma mecánico; la segunda es la de los *capilares fenestrados*, que tienen membranas basales continuas pero, sin embargo, las células capilares tienen pequeñas discontinuidades (fenestras o ventanas) de 50-60 nm aproximadamente, por tanto, las partículas pueden ser capaces de pasar a través de esos orificios, pero es improbable que atraviesen la membrana basal; la tercera es la de los *capilares sinusoidales o discontinuos*, que se encuentran localizados en el hígado, el bazo y la médula ósea,

y que contienen aberturas de 100 nm que atraviesan tanto a las células capilares como a la membrana basal. La extravasación será posible en estas regiones, aunque las consideraciones anteriores sugieren la pregunta de cómo es posible evitar el sistema de fagocitos mononucleares si los únicos sitios para la extravasación son los mismos que aquellos en los cuales el sistema de fagocitos mononucleares atrapa las partículas.

Sin embargo, deberían exponerse otros dos puntos con respecto al argumento anterior. El primero es que si las partículas han sido retenidas físicamente en la red de capilares de un órgano, seguido por una lenta liberación, la extravasación no es un problema, pues el fármaco se difundirá a través de los capilares mientras que las partículas permanezcan atrapadas en el sistema sanguíneo. En segundo lugar, la descripción anterior se refiere a los tejidos sanos. Considerablemente menos conocida es la estructura de los capilares localizados en el interior de los tumores (Jain, 1992; Poste, 1984; Weinstein y Leserman, 1984). El tamaño e integridad de los capilares parece ser altamente variable en estas circunstancias, mientras que la elevada presión intersticial y densidad de los tumores sólidos puede que impida la difusión de fármacos dentro de los tejidos.

1.4.4. Los sistemas coloidales en liberación controlada y direccional.

Los diseños existentes de sistemas de liberación controlada son muy numerosos (Gallardo y cols., 2000). Se puede dar una clasificación simple si se atiende a los mecanismos mediante los cuales se controla la liberación activa de fármaco (Abukhalaf y Soliman, 1996; Narasimhan y Peppas, 1997; Vila-Jato y cols., 1971):

- La liberación tiene lugar según un proceso de difusión de acuerdo con la ley de Fick. En este grupo se encuentran los sistemas de almacenamiento, en los cuales una membrana controla el proceso, y los sistemas de matriz monolítica.
- Tiene lugar una reacción química en la interfase entre el portador de fármaco y la solución externa. Unas veces se produce la bioerosión del portador polimérico,

mientras que otras veces el fármaco se enlaza covalentemente al portador y para disolverlo hay que romper dichos enlaces.

- La disolución externa penetra en el portador (normalmente polimérico), disuelve el fármaco y sale como una disolución de fármaco a través de orificios practicados con un láser.
- Sistemas en los cuales la liberación de fármaco se modula con un campo externo (por ejemplo, magnético).

Otros autores proponen una clasificación de los sistemas de liberación de fármaco según la vía de administración (Robinson y Manger, 1991):

- Sistemas orales.
- Sistemas inyectables.
- Sistemas implantables.
- Sistemas no invasivos (transdérmico, respiratorio, intranasal, linfático, rectal, intrauterino, intravaginal, tópico).

Sean cuales sean los mecanismos de carga y liberación de fármaco, o las vías de administración, los sistemas de liberación de fármacos basados en suspensiones, también denominados sistemas de partículas de liberación o sistemas coloidales de liberación, incluyen los siguientes grupos (Gallardo y cols., 2000):

- *Liposomas y niosomas*: se trata, respectivamente, de pequeños vehículos basados en fosfolípidos y surfactantes sintéticos.
 - *Nanopartículas*: partículas coloidales del orden de los nanómetros de tamaño, con fármaco adsorbido sobre sí.
-

- *Nanocápsulas*: partículas coloidales huecas del orden de los nanómetros de tamaño, llenas del compuesto terapéutico.
 - *Microesferas y microcápsulas*: son similares a las nanopartículas o las nanocápsulas, respectivamente, pero de mayor tamaño (varios cientos de nanómetros de diámetro) y normalmente se administran vía catéteres intraarteriales.
-

BIBLIOGRAFÍA

-) Abukhalaf, A. M., Soliman, M. A. (1996), *Drug Dev. Ind. Pharm.* **22**, 465–469.
 -) Beukers, H., Deierkauf, F. A., Blom, C. P., Deierkauf, M., Scheffers, C. C., Riemersma, J. C. (1980), *Br. Chem.-Biol. Interac.* **33**, 91.
 -) Bradfield, J. W. B. (1980), *Br. J. Exp. Pathol.* **61**, 617.
 -) Bradfield, J. W. B. (1984). En “Microspheres and Drug Therapy”. Editores S. S. Davis, L. Illum, J. G. McVie, E. Tomlinson. Elsevier, New York, 25–37.
 -) Bundgaard, M. (1980), *Ann. Rev. Physiol.* **42**, 325.
 -) Cararelli, P. M., Blumenstock, F. A., Saba, T. M., Rourkes, F. J. (1984), *J. Leuk. Biol.* **36**, 477.
 -) Craig, D. Q. M. (1994), “Dispersions as pharmaceutical dosage forms”. En: “Technological applications of dispersions”, cap. 13. Editor R. B. McKay. Marcel Dekker, Inc., New York.
 -) Davis, S. S., Illum, L. (1986). En: “Site-Specific Drug Delivery”. Editores E. Tomlinson, S. S. Davis. Wiley, New York, 93–110.
 -) Davis, S. S., Illum, L., McVie, J.G., Tomlinson, E. (1984), *Microspheres and drug therapy*. Elsevier, New York.
 -) Dekker, R.F.H. (1989), *Appl. Biochem. Biotech.* **22**, 289.
 -) Elimelech, M., Gregory, J., Jia, X., Williams, R. (1995), *Particle deposition and aggregation. Measurement, modelling and simulation*. Butterworth-Heinemann, Oxford.
 -) Fidler, I. J., Barnes, Z., Fogler, W. E., Kirsh, R., Bugelski, P., Poste, G. (1982), *Cancer Res.* **42**, 496.
 -) Fidler, I. J. (1980), *Science* **208**, 1469.
 -) Fleer, G. J., Lyklema, J. (1983). En “Adsorption from Solution at the Solid-Liquid Interface”. Editores G. D. Parfitt, C. H. Rochester. Academic, New York, 153–220.
 -) Gallardo, V., Ruiz, M. A., Delgado, A. V. (2000), “Pharmaceutical Suspensions and Their Applications”. En “Pharmaceutical Emulsions and Suspensions”, cap. 13. Editores F. Nielloud, G. Marti-Mestres. Marcel Dekker, Inc., New York.
 -) Hessellink, F. T. (1983). En “Adsorption from Solution at the Solid-Liquid Interface”. Editores
-

-
- G. D. Parfitt, C. H. Rochester. Academic, New York, 377–412.
-) Hsu, M. J., Juliano, R. L. (1982), *Biochim. Biophys. Acta* **720**, 411.
 -) Iáñez Pareja, E. (2003), “Curso de inmunología general 16. El sistema del complemento”,
http://fai.unne.edu.ar/inmunologia/cap_16.htm.
 -) Illum, L., Davis, S. S. (1982), *J. Parent. Sci. Technol.* **36**, 242.
 -) Illum, L., Davis, S. S. (1984), *FEBS Lett.* **167**, 79.
 -) Illum, L., Davis, S. S., Wilson, C. G., Thomas, N. W., Frier, M., Hardy, J. G (1982), *Int. J. Pharm.* **12**, 135.
 -) Illum, L., Hunneyball, I. M., Davis, S. S. (1986), *Int. J. Pharm.* **29**, 53.
 -) Jain, R. (1992), *Proc. Int. Symp. Controlled, Release Bioat. Mat.* **19**, 130.
 -) Kaplan, G. (1977), *Scand. J. Immunol.* **6**, 797.
 -) Kato, T., Nemoto, R., Mori, H., Unno, K., Goto, A., Harada, M., Homma, M. (1979), *Proc. Jpn. Acad. Ser. B-Phys. Biol. Sci.* **55** (9), 470–475.
 -) McKay, R.B. (1994), *Technological applications of dispersions*. Marcel Dekker, New York.
 -) Miyabayashi, A., Mattiason, B. (1988), *Anal. Chim. Acta* **213**, 121.
 -) Myers, D. (1991), *Surfaces, interfaces and colloids. Principles and applications*. VCH, N. York.
 -) Moghimi, S. M., Patel, H. M. (1989). *Biochim. Biophys. Acta* **984**, 379.
 -) Narasimham, B., Peppas, N. A. (1997), *J. Pharm. Sci.* **86**, 297–304.
 -) Norde, W. (1984). En “Microspheres and Drug Therapy”. Editores S. S. Davis, L. Illum, J. G. McVie, E. Tomlinson. Elsevier, New York, 39–59.
 -) Poste, G., Kirsh, R. (1983), *Biotechnology* **1**, 869.
 -) Poste, G. (1984). En “Receptor Mediated Targeting of Drugs”. Editores G. Gregoriadis, G. Poste, J. Senior, A. Trouet. Plenum, New York, 427–474.
 -) Robinson, D. H., Manger, J. W. (1991), *Am. J. Hosp. Pharm.* **48**, S14–S23.
 -) Silverstein, S. C., Michl, J., Sung, S. S. J. (1978). En “Transport of Macromolecules by Cellular Systems”. Editor S. C. Silverstein. Dahlem Konferenzen, Berlín, 245–264.
 -) Sjöholm, I., Ekman, B., Koberr, A., Tjüngstedt-Pahlman, I., Seiving, B., Sjödin, T. (1979), *Mol. Pharm.* **16**, 767.
-

-) Tomlinson, E. (1983), *Int. J. Pharm. Technol. Prod. Manuf.* **4**, 49.
 -) Tomlinson, E., Davis, S. S. (1986), *Site-specific drug delivery*. Wiley, New York.
 -) van Furth, R. (1970), “Mononuclear Phagocytes”, Blackwell Scientific Publications, Oxford.
 -) van Oss, C. F., Gillam, C. F., Neuman, A. W. (1975), “Phagocytic Engulfment and Cell Adhesiveness”, Marcel Dekker, New York.
 -) Vila-Jato, J. L., Alonso, M. J., Seijo, B., Torres, D. (1971), *Ind. Farm.* (Mayo/Junio), 67–75.
 -) Weinstein, J. N., Leserman, L. D. (1984), *Pharm. Ther.* **24**, 207.
 -) Widder, K., Senyei, A., Ranney, D. (1980), *Cancer Res.* **40**, 3512.
 -) Wilkins, D. J., Myers, O. P. A. (1966), *Br. J. Exp. Pathol.* **47**, 568.
 -) Wilkins, K. J., Senyei, A. E., Ranney, D. F. (1979), *Adv. Pharmacol. Chemother.* **16**, 213.
 -) Williams, R.A. (1992), “Colloid and surface engineering”, Butterworth-Heinemann, Oxford.
-

CAPÍTULO 2

GENERALIDADES SOBRE LOS POLÍMEROS BIODEGRADABLES

2. GENERALIDADES SOBRE LOS POLÍMEROS BIODEGRADABLES.

2.1. Los polímeros biodegradables. Polilactida o ácido poliláctico (PLA).

2.1.1. *Algunos conceptos previos.*

Antes de seguir adelante conviene que hagamos una breve revisión acerca de los biomateriales y, en particular, de los polímeros biodegradables, así como también de los mecanismos de degradación y eliminación de estos últimos. Ello nos llevará a una mejor comprensión de las posibilidades y justificación de nuestra contribución dentro del campo de los coloides, en general (o de los biocoloides, en particular).

Los biomateriales sintéticos se pueden dividir en metales, polímeros, cerámicas y compuestos (Rokkanen y cols., 2000). Los poliméricos y los compuestos pueden clasificarse en bioestables, parcialmente biodegradables y totalmente biodegradables. Los polímeros bioestables son inertes, causan una respuesta mínima de los tejidos y mantienen sus propiedades durante años. Puesto que en muchas aplicaciones clínicas sólo se necesita temporalmente un biomaterial soporte, los materiales poliméricos total o parcialmente biodegradables son, a menudo, mejores que los biológicamente estables, como es el caso que nos ocupa en nuestra investigación.

La *biodegradación* implica la degradación de un material inducida por la actividad de un organismo, pero también está influenciada por reacciones fisicoquímicas puras. Los materiales poliméricos, o compuestos degradables, mantienen su soporte (aspecto, propiedades, características) desde días hasta meses, dependiendo de sus propiedades. Se degradan biológicamente de un modo gradual, en componentes compatibles con los tejidos, que se absorben, se usan por el organismo, y finalmente, se excretan por las vías normales. En la Figura 2.1 resumimos lo anteriormente dicho.

El biomaterial polimérico que hemos elegido para desarrollar el objetivo principal de nuestro trabajo, a saber, la síntesis de un *nuevo material coloidal* compuesto por un núcleo

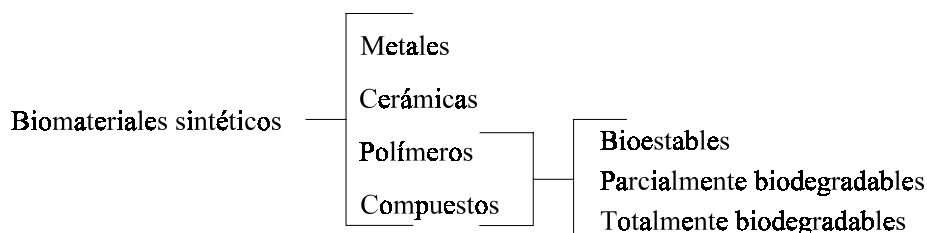


Figura 2.1: Tipos de biomateriales sintéticos.

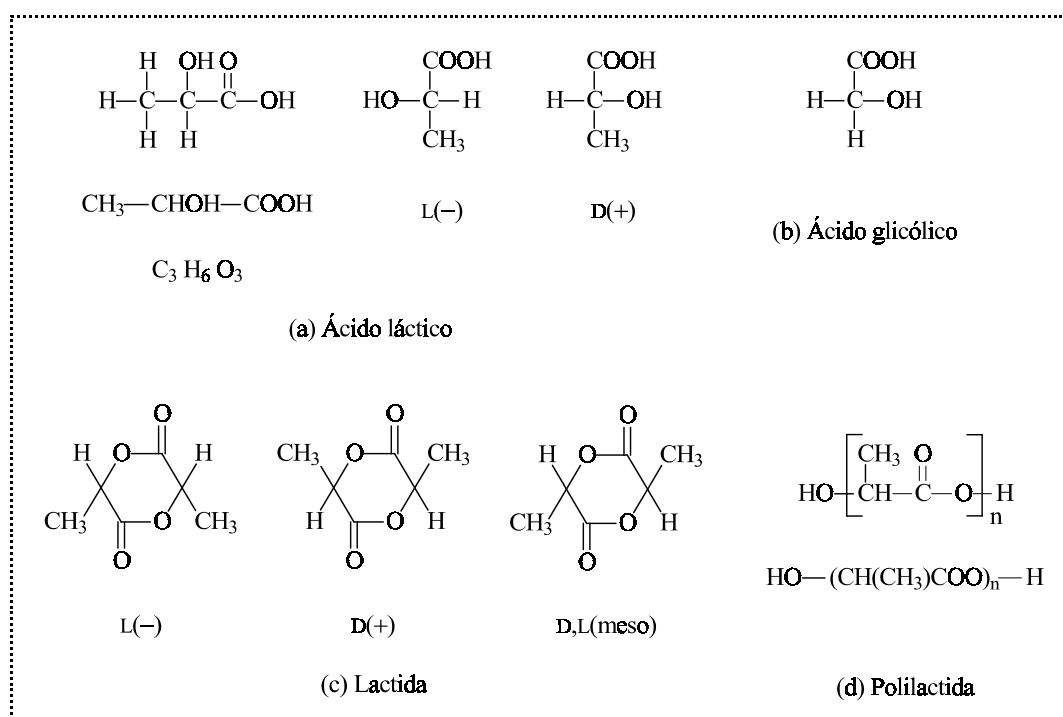


Figura 2.2: El ácido láctico o ácido α -hidroxicarboxílico (a), el ácido glicólico (b), la lactida (c) y el polilactida (d).

magnético y un recubrimiento *polimérico biodegradable*, es el poliéster biodegradable **polilactida**, que comúnmente se suele llamar ácido poliláctico (PLA). Sin embargo, hemos de ser cautos con esta nomenclatura, pues no es posible obtener polímeros de alto peso molecular del ácido láctico (ver Figura 2.2) por condensación directa del citado ácido carboxílico, debido a la reversibilidad de la reacción de condensación, a las reacciones de retroceso y a que se requiere una alta extensión de la reacción (Perrin y English, 1997). Por ello, el PLA se sintetiza típicamente por reacción de polimerización de *anillo abierto* de su dímero, el diéster cíclico

lactida (ver Figuras 2.2 y 2.3). Como la unidad de repetición o monómero iniciador de estos polímeros es realmente la lactida, la nomenclatura de los mismos debería ser, más correctamente, polilactida (PL). No obstante, mantendremos la denominación clásica de ácido poliláctico (PLA), para este tipo de compuestos.

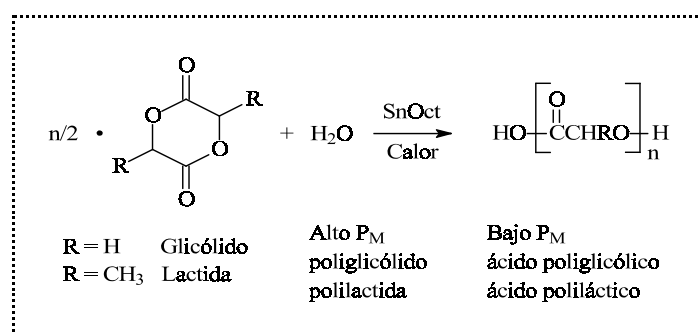


Figura 2.3: Polimerización de PLA.

Síntesis de PLA: en primer lugar se prepara el monómero lactida mediante condensación del ácido láctico en su polímero de condensación de *bajo peso molecular*, que posteriormente se rompe térmicamente, formándose preferentemente diésteres cíclicos de seis carbonos. Estos últimos se purifican extensivamente por destilación, recrystalización o ambos, y finalmente se polimerizan mediante reacción de anillo abierto (una polimerización de adición) hasta formar los polímeros de alto peso molecular. La fórmula empírica del PLA es $(C_3H_4O_2)_n$.

Un esquema completo de la síntesis y degradación del PLA (ciclo de vida del PLA) se muestra en la Figura 2.4 (Smith, III, 2002).

En cuanto a las propiedades químicas, físicas y mecánicas del PLA, la presencia de un grupo metilo en el carbono alfa provoca la quiralidad de la molécula de PLA, por lo que son posibles tres isómeros: L, D y DL, fabricados a partir de L(–)-lactida, D(+)-lactida y DL-lactida respectivamente. La DL-lactida es una mezcla racémica de los isómeros L(–) y D(+) y la forma meso, que tiene las dos configuraciones en el mismo dímero molecular (véase la Figura 2.2). Hasta la fecha, el L-PLA, el DL-PLA y sus copolímeros han recibido mayor atención, y con ellos

se han conseguido la mayor parte de los éxitos comerciales. Esto justifica en parte la elección que nosotros hemos hecho del DL-PLA como polímero biodegradable de trabajo.

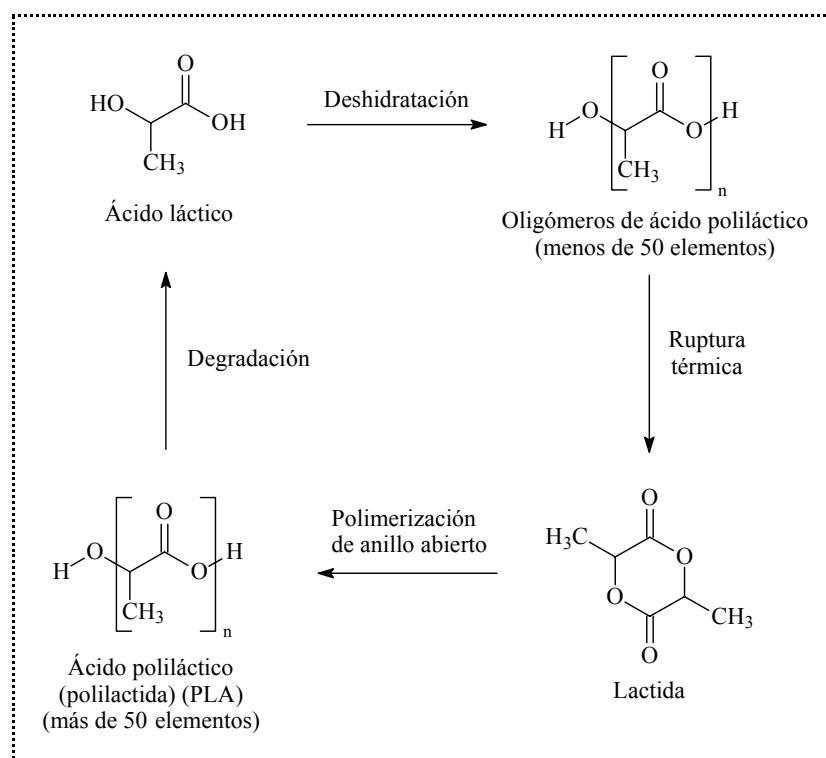


Figura 2.4: Ciclo de vida del PLA.

El L-PLA tiene un punto de fusión (T_f) de unos 175°C y una temperatura de transición vítrea (T_g) de 65°C (Schindler y cols., 1977). El calor de fusión calculado para PLA 100% cristalino es de 93.7 J/g , mientras que el de los productos comerciales es de sólo 30 J/g (PURAC, 1996). La cristalinidad del L-PLA es del orden del 35% (Gogolewski y Pennings, 1983); su peso específico es aproximadamente 1.2-1.3. Se trata de un polímero muy soluble en disolventes orgánicos comunes como el cloroformo. En su forma más cristalina, el L-PLA tiene una resistencia a la tensión muy alta ($\sim 1000\text{--}1500 \text{ Pa}$) y un módulo de elasticidad también alto ($\sim 50\,000 \text{ Pa}$) (BPI, 1995).

Por otra parte, el DL-PLA es un polímero amorfo que tiene una T_g de $\sim 57^\circ\text{C}$ (Hollinger y Battistone, 1986; Schindler y cols., 1977). El peso específico es de $\sim 1.2\text{--}1.3$, similar al del L-

PLA. La ausencia de cristalinidad hace que el DL-PLA tenga una resistencia a la tensión (~500 Pa) y un módulo de elasticidad (~25 000 Pa) muy inferiores (BPI, 1995). También hace que el DL-PLA se degrade más rápido que el L-PLA, y es la causa de que el polímero sea de aspecto óptico transparente.

Como hemos dicho, los polímeros y copolímeros de alto peso molecular de las L- y DL-lactidas se preparan por la polimerización de adición de anillo abierto de los respectivos diésteres cíclicos. Se puede preparar una gran variedad de copolímeros que poseen un amplio conjunto de propiedades físicas y mecánicas con diferentes velocidades de biodegradación, a partir de glicolida, lactida, otras lactonas, otras lactidas, carbonatos cíclicos y lactamas (Dijkstra y cols., 1991; Feng y cols., 1983; Kricheldorf y cols., 1985; Zhu y cols., 1986).

Al igual que ocurre con los homopolímeros L-PLA y DL-PLA, los copolímeros de L-lactida y DL-lactida también están sujetos a la biodegradación, debido a la susceptibilidad del enlace alifático del éster a la hidrólisis. Sin embargo, la biodegradación de las copolímeros es normalmente más rápida que la de los homopolímeros porque la copolimerización reduce la cristalinidad total del polímero, proporcionándole una estructura más abierta, y una penetración más fácil de la humedad.

2.1.2. Polimerización de polímeros y copolímeros de polilactida.

1. L-PLA.

Las temperaturas típicas de polimerización se encuentran dentro del intervalo 105–185°C. Cuando la temperatura de polimerización es inferior al punto de fusión del polímero (~175°C) se produce la cristalización del polímero en polimerización, resultando lo que se conoce como polimerización en estado sólido. Este tipo de polimerización puede ser una herramienta útil para formar polímeros de muy alto peso molecular, ~1 000 000 dalton (Bergsma y cols., 1993).

Normalmente, se cataliza la reacción de polimerización con octoato de estaño (2-etil hexanoato) o con cloruro estánnico dihidrato, gracias a su baja toxicidad. También pueden usarse otros catalizadores, incluidos varios ácidos de Lewis, compuestos organometálicos y ácidos orgánicos.

2. DL-PLA.

Las temperaturas típicas de polimerización se encuentran comprendidas en el intervalo 135-155°C. Como se trata de un polímero amorfo, la polimerización en estado sólido no se produce. La reacción de polimerización también se cataliza con octoato de estaño o con cloruro estánnico dihidrato.

El peso molecular del PLA se controla por adición de agentes de control de cadena, que normalmente son agua o alcoholes primarios; sin embargo, también pueden usarse aminas u otros compuestos hidrogenados activos. Los polímeros lineales se preparan generalmente empleando alcoholes que tienen dos o menos funcionales, tales como el 1-dodecanol y el 1,6-hexanodiol. Se pueden preparar polímeros con muchas ramas usando agentes tri- o poli- funcionales de control de cadena (Cowsar y cols., 1985; Shalaby y Jamiolkowski, 1985).

2.1.3. Caracterización de los polímeros.

Peso molecular y distribución de pesos moleculares

Todos los polímeros aumentan la viscosidad del disolvente en el cual se encuentran disueltos. Este aumento permite determinar su peso molecular (Hester, 2002). Como el método de viscosidad no está basado en leyes físicas rigurosas, debe calibrarse con patrones de distribuciones estrechas de peso molecular conocido.

En los estudios de viscosidad se emplean varias funciones importantes. La viscosidad relativa, $\eta_r = \eta/\eta_0$, es la razón adimensional de la viscosidad de la solución, η , y la viscosidad

del disolvente, η_0 . La viscosidad específica, $\eta_{sp} = (\eta - \eta_0)/\eta_0$, está relacionada con el aumento de viscosidad del fluido debido a las moléculas soluto de polímero. La viscosidad reducida, $\eta_{red} = \eta_{sp}/c$, es el incremento de viscosidad del fluido por unidad de concentración de polímero soluto, c . La viscosidad intrínseca, $[\eta]$, es el límite de la viscosidad reducida cuando la concentración de polímero disuelto tiende a cero. La viscosidad intrínseca también es el límite de la viscosidad inherente, $\ln(\eta/\eta_0)$, cuando la concentración de la solución de polímero tiende a cero.

$$[\eta] = \lim_{c \rightarrow 0} \frac{\eta_{red}}{c} = \lim_{c \rightarrow 0} \frac{\ln\left(\frac{\eta}{\eta_0}\right)}{c} \quad [2.1]$$

Dicha extrapolación se lleva a cabo con la intención de eliminar las interacciones moleculares del polímero. Si la concentración de polímero se expresa en g/dl, las unidades de $[\eta]$ serán dl/g. Las gráficas que se utilizan para hallar la viscosidad intrínseca se denominan de Huggins (η_{red} versus c) y de Kraemer ($\ln(\eta/\eta_0)$ versus c). Las curvas de ambas gráficas deberían ser lineales y tener un punto de corte que coincide con la viscosidad intrínseca, también denominada número de viscosidad. La viscosidad intrínseca medida en un disolvente específico está relacionada con el peso molecular, P_M , a través de la ecuación o relación de Mark-Houwink:

$$[\eta] = K P_M^a \quad [2.2]$$

donde K y a son las constantes de Mark-Houwink, las cuales dependen del tipo de polímero, del disolvente y de la temperatura de determinación de la viscosidad. El exponente a es función de la geometría del polímero, y su valor varía entre 0.5 y 2.0. Estas constantes se pueden determinar experimentalmente mediante medidas de la viscosidad intrínseca de varias muestras de polímero para las que se ha determinado el peso molecular mediante un método independiente (por ejemplo, presión osmótica o dispersión de luz). Una gráfica $\log(\eta) - \log(P_M)$ de los patrones de polímero será, generalmente, una recta cuya pendiente es el valor de a y cuya ordenada en el origen es el valor de $\log K$. El hecho de que la viscosidad intrínseca de una muestra dada de

polímero sea diferente en distintos disolventes da una idea de la forma general de las moléculas de polímero en solución. Una molécula de polímero de cadena larga adopta en disolución una forma un poco retorcida o rizada, intermedia entre una masa fuertemente rizada (espiral) y una configuración lineal rígida. En un buen disolvente (que muestra un calor de mezcla con el polímero negativo o cero) la molécula prácticamente se despliega por completo, y la viscosidad intrínseca es elevada. En un disolvente pobre (calor de mezcla positivo) los segmentos de una molécula de polímero atraen a los de otra en disolución más fuertemente que a las moléculas de disolvente que los rodean. Entonces, la molécula de polímero adopta una configuración fuertemente rizada y la solución tiene una viscosidad intrínseca más baja. La constante a de Mark-Houwink está próxima a 0.5 para disolventes pobres. Para una molécula de polímero rígida o con forma de varilla que está muy desplegada en disolución, la constante a se aproxima al valor 2.0.

En consecuencia, el PLA se caracteriza, en primer lugar, mediante su viscosidad inherente (η_{inh}) y/o su viscosidad intrínseca, $[\eta]$, en un disolvente apropiado (benceno, tolueno, cloroformo o hexafluoroisopropanol -HFIP-). La viscosidad intrínseca también es un medio conveniente de determinación del peso molecular, en virtud de la relación de Mark-Houwink entre la viscosidad intrínseca y el peso molecular (ec. [2.2]).

2.1.4. Degradación.

Desde un punto de vista químico, los dispositivos absorbibles pasan por cinco etapas generales de degradación (Kronental, 1975) que no son discretas y pueden superponerse:

1. Hidratación del implante: comienza cuando el dispositivo es introducido en el cuerpo. Durante esta etapa el dispositivo absorbe agua del medio. Dependiendo de la masa y el área superficial del implante, este proceso de difusión ocurre en el transcurso de días o meses. La hidratación de los segmentos amorfos del polímero se produce más rápidamente que la de los cristalinos. En una matriz polimérica tridimensional el agua penetra profundamente, produciéndose un mecanismo de degradación por fragmentación opuesto al de erosión superficial observado en matrices

poliméricas más hidrófobas.

2. *Despolimerización o rotura química de la cadena principal del polímero*: da lugar a una reducción de las propiedades mecánicas (resistencia a la tracción). En este proceso, el agua reacciona con el polímero de manera hidrolítica dando como resultado la ruptura de los enlaces químicos covalentes, con una reducción proporcional en el promedio del peso molecular y la resistencia mecánica (Cutright y cols., 1974; Hoffman y cols., 1990; Matsusue y cols., 1991; Miller y cols., 1977; Nakamura y cols., 1989; Rozema y cols., 1991).

También se ha investigado el papel de la hidrólisis (despolimerización) del PLA por medio de enzimas (Schakenraad y cols., 1990), pudiéndose concluir que la principal ruta de degradación del PLA es, probablemente, la hidrólisis simple (no enzimática). Sin embargo, los resultados del estudio muestran que la posibilidad de algunas hidrólisis enzimáticas no puede ser excluida, aunque sea como camino de menor importancia. La conclusión de que el proceso no es mediado por enzimas se apoya también en otro estudio que muestra que las velocidades de degradación medidas *in vivo* (ovejas, perros y ratas) son esencialmente las mismas que las medidas *in vitro* (Leenslag y cols., 1987a).

3. *Pérdida de la integridad de la masa*: ocurre cuando el implante pierde resistencia cohesiva y comienza a fragmentarse en piezas de PLA de bajo peso molecular.

4. *Absorción*: se produce cuando nuevas hidrólisis hacen que el tamaño de los fragmentos sea el apropiado para que sean asimilados por los fagocitos o cuando aquellas simplemente conducen a aniones monoméricos solubles (lactato) que se disuelven en el fluido intracelular. Diversos estudios con dispositivos de PLA indican que la absorción de los mismos puede tardar desde 20 meses hasta 5 años (Bergsma y cols., 1995a-d; Pihlajmaki y cols., 1992).

5. *Eliminación*: durante esta última etapa el L-lactato se convierte en dióxido de carbono y piruvato. El piruvato entra en el ciclo de Krebs a través de la acetilación de la coenzima A. La mayor parte de la eliminación de los subproductos de la degradación del PLA se produce a través

de la respiración (dióxido de carbono) con una menor eliminación a través de la orina y/o las heces (Brady y cols., 1973). Grizzi y cols. (1995) han propuesto un modelo similar para describir la hidrólisis del DL-PLA. También se están investigando copolímeros 96% L-co-4% D ácido láctico (Cordewener y cols., 1995, 2000). Los segmentos 4% D-ácido láctico en el polímero producen una menor cristalinidad, resultando finalmente una mayor velocidad de degradación de aquel.

2.1.5. Biocompatibilidad.

Se ha examinado la biocompatibilidad del PLA con los tejidos blandos en un gran número de estudios animales, observándose, en general, una **buena biocompatibilidad**, con cambios histológicos normales ocurridos durante la cura y el proceso de degradación (Brady y cols., 1973; Chawla y Chang, 1985; Gogolewski y cols., 1993; Kulkarni y cols., 1966, 1971; Pistner y cols., 1993a-b, 1994; Salthouse y Matagla, 1984). Sin embargo, se han publicado recientemente varias excepciones notables a la anterior generalización.

Entre los estudios en *tejidos blandos* podemos destacar:

- Se inyectaron intraperitonealmente partículas predegradadas de PLA, con diámetros de menos de 38 μm , en ratones. A los 7 días se recogieron células de la cavidad abdominal y se comprobó, con un examen microscópico de la morfología de las mismas, la existencia de daños y muertes, causados por las partículas de PLA fagocitadas (Lam y cols., 1993). Un estudio similar con películas de PLA muestra que en los tejidos subcutáneos de ratas se produce una respuesta inflamatoria más acusada que con sustancias patrón (Lam y cols., 1995). La respuesta es más acusada si las películas son porosas y humidificables.
 - Se implantaron placas de PLA subcutáneamente en ratas. A las 104 semanas no se observó reacción adversa alguna. Sin embargo, a las 143 semanas un animal mostraba una reacción tardía a cuerpos extraños, frente al implante de PLA (Bos y cols., 1991).
-

-
- Se ha usado un copolímero hecho de un 96% L y un 4% D de ácido láctico como implante subcutáneo en ratas durante más de 52 semanas. Antes del implante, los discos de copolímero y homopolímero de PLA se predegradaron *in vitro*. A pesar de que la degradación del copolímero fue más rápida que la del homopolímero, se observó inflamación con ambos (Bergsma, 1995; Bergsma y cols., 1995d).

En cuanto a los estudios en tejidos óseos en los que no se observaron efectos adversos, podemos destacar los siguientes:

- Se usaron dispositivos de PLA para reparar defectos mandibulares y destrucciones orbitales en monos, y defectos mandibulares en perros. En los monos la cura se produjo sin inflamación a las 38 semanas, mientras que en los perros fue a las 40 (Cutright y Hunsuck, 1972; Cutright y cols., 1971; Getter y cols., 1972). Se concluyó que el PLA exhibía una buena receptividad tisular, una lenta reabsorción, auxiliada por un número variable de células fagocíticas, y sin respuesta inflamatoria después de que la lesión había sido curada (Cutright y cols., 1974).
 - Se han comparado entre sí tornillos de PLA y de acero inoxidable en un modelo de osteotomía calcánea canina durante 12 semanas. A través de radiografías se puede comprobar cómo todos los sitios curados no muestran inflamación alguna. Asimismo, se ha observado más hueso por unidad de superficie con los tornillos de PLA (Tunc y cols., 1986).
 - Un estudio similar empleando tornillos de acero inoxidable en un modelo de osteotomía de tibia de conejo, revela la cura de la osteotomía entre 4 y 8 semanas. Un análisis histomorfométrico de los lugares de la osteotomía a las 8 semanas, demuestra más presencia de hueso entre la rosca de los tornillos de PLA que entre la de los de acero. No se observó ninguna inflamación histológica con ninguno de los tipos de tornillo a lo largo de las 16 semanas de estudio (Matsusue y cols., 1991).
-

En contraste con los anteriores (y otros muchos que no citamos) hay dos estudios animales donde sí se han observado efectos adversos en relación con el uso de PLA:

- En el primero, se implantaron los fémures diafisarios de una cabra con seis diferentes tapones de 5×7 mm (dos de PLA, dos de compuesto hidroxilapatito/PLA, un implante de PLA recubierto de plasma con hidroxilapatito y uno de acero inoxidable 316). A los dos años se extrajeron los nodos linfáticos inguinales profundos y un examen visual de los mismos mostró que se habían hinchado. La microscopía óptica no revelaba ninguna evidencia de inflamación crónica. La histología era de una abundante presencia de fagocitos con una morfología consistente con histiocitosis de seno activo. Como esto no pudo observarse en cabras implantadas sólo con hidroxilapatito u otros implantes que no contenían PLA, se concluyó que la histiocitosis de la primera cabra estaba relacionada con la degradación de los implantes que contenían PLA (Verheyen y cols., 1993).
- El otro estudio animal en el que se observaron reacciones adversas es canino. Se implantaron, dentro de una cámara de polietileno de ultra alto peso molecular, testigos de PLA y acero inoxidable, en los fémures de ocho perros. Mientras que la superficie intramedular alrededor de los testigos de PLA mostraba más crecimiento de hueso que la de los de acero inoxidable a las 6 semanas, la cantidad de hueso presente alrededor de ambos testigos a las 12 semanas era marcadamente reducida. A las 12 semanas se observó histológicamente una inflamación alrededor de los testigos de PLA, pero no de los de acero inoxidable (Suganuma y Alexander, 1993). Este resultado para el acero inoxidable no era inesperado ya que en un estudio previo se obtuvieron hallazgos similares con testigos de titanio en el mismo modelo canino. Esta reabsorción es atribuida por los autores a la protección al esfuerzo (tensión) resultante de usar la cámara testigo (Spivak y cols., 1990).

Al considerar, en general, el extenso término *conveniencia de los materiales implantables*, siempre debe tenerse en cuenta el potencial del material como inductor de tumores. De diferentes estudios de formación de sarcoma en ratas con implantes de PLA en tejidos

blandos, puede inferirse que la formación de sarcoma probablemente no está relacionada con el material, pues muchos materiales implantables no reactivos inducen tumores en ratas, fenómeno atribuible a la tumorigénesis de estado sólido o efecto Oppenheimer (Gutwald y cols., 1992; Nakamura y cols., 1994; Pistner y cols., 1993a-b).

2.1.6. Estudios clínicos en humanos.

Podríamos decir que todos los resultados adversos mostrados por pacientes con implantes de PLA, se debieron, en general, a reacciones frente a cuerpos extraños en las etapas tardías. Se podría distinguir entre tres morfologías diferentes del PLA empleadas clínicamente:

1. Polimerizado en volumen: dispositivo recortado de un bloque de PLA polimerizado en volumen. El promedio de su peso molecular es extremadamente alto (~1 300 000 dalton), tiene muy alta cristalinidad, y como ha sido recortado de un trozo polimerizado en volumen, puede contener un nivel relativamente alto de dímero lactida residual libre. Nos referiremos a este material como PLA-volumico.

2. Autorreforzado: Los grupos de investigación de Törmälä (Universidad de Tampere, Finlandia), Tunc (Johnson and Johnson, New Jersey, USA) e Ikada (Universidad de Kyoto, Japón) han desarrollado métodos de producción de dispositivos de PLA que dan lugar a los denominados dispositivos de PLA autorreforzado. El proceso, publicado por Tunc y Jadhav, se ha identificado como un proceso de extrusión orientada (“orientrusion”; estampación o estiramiento orientado), que proporciona un dispositivo final con resistencias a la tensión y a la flexión mejoradas (Ikada y cols., 1990; Lautiainen y cols., 1994; Shimamoto y cols., 1995; Tunc y Jadhav, 1988; Vainionpaa y cols., 1987). Lo denominaremos PLAAR.

3. Procesado por fusión: otros dispositivos son los procesados por fusión a partir de PLA purificado. El proceso de purificación se diseña para minimizar el nivel de dímero lactida residual antes del moldeado por inyección. Después de esta última, los dispositivos tienen un peso molecular medio de ~500 000 dalton. Denominaremos a este material PLAPF.

Estudios clínicos con los diferentes tipos de PLA

1. *PLA-volumico*: en unos primeros experimentos se usaron tornillos y placas de este material para reparar fracturas de tobillo en 25 pacientes. En cuatro casos se observó cómo restos de las placas eran expulsados a través de la piel, y en un caso hubo de retirarse una placa parcialmente degradada después de 12 meses (Eitenmuller y cols., 1990). En otros ensayos, se comprobó que a los tres años de haber sido operados de fracturas cigomáticas (fracturas de pómulo) que se repararon con placas y tornillos de PLA-volumico, 4 de 10 pacientes tratados presentaban una reacción tardía a cuerpos extraños (Bergsma, 1995; Bergsma y cols., 1993, 1995c-d; Bos y cols., 1987; Rozema y cols., 1991, 1992, 1994).

2. *PLAAR*: se emplearon tornillos de este material y de acero inoxidable para reparar fracturas de tobillo en 60 pacientes, y se les siguió la evolución a lo largo de 9 meses. En cada caso se llevó a cabo la unión, y no se observaron reacciones de los tejidos blandos frente a los tornillos de PLA. La incidencia de la irritación crónica a causa de las cabezas de los tornillos bajo el maléolo medial (tobillo) fue mayor en el grupo de pacientes con tornillos de metal que en el de los tornillos de PLA (Bucholz, 1992). En un segundo estudio sobre 83 pacientes a lo largo de 59 meses, no se observó caso alguno de reacción tardía frente a cuerpos extraños, aunque hubo que extraer tres tornillos de PLA a causa de la irritación crónica del tejido pegado a la cabeza de los mismos (Bucholz y cols., 1994).

En unos ensayos sobre 32 pacientes en los que se emplearon tornillos de PLAAR para reparar pequeños fragmentos de fracturas y osteotomías de mano, pie, codo y rótula, un seguimiento de 37 meses permitió comprobar que no se produjeron reacciones inflamatorias (Pihlajmaki y cols., 1992).

Se han empleado tornillos de PLAAR en la reparación de 28 osteotomías acetabulares de cadera, y se realizó un seguimiento durante un año. La unión se produjo en todos los casos sin que se observasen reacciones inflamatorias (Nakamura y cols., 1993).

En un ensayo con clavos de PLAAR para reparar defectos de osteocondritis disecante en 10 rodillas de 9 pacientes, se observaron severas reacciones inflamatorias en 5 rodillas entre los 3 días y los 10 meses post operación (Tegnander y cols., 1994). Sin embargo, hay autores que consideran que este estudio no es suficientemente completo.

3. *PLAPF*: Se han usado tachuelas de este material para reparar defectos glenohumerales en 127 pacientes. De ellos, 37 hubieron de someterse a operaciones secundarias de extracción de fragmentos sueltos de las tachuelas o de otro tipo de complicaciones. De estas 37 personas, 12 desarrollaron algún grado de sinovitis. Sólo en un caso hubo un claro indicio hispatológico de reacción a cuerpos extraños, al observar bajo luz polarizada el material birrefringente 18 meses después de la operación. En todos los casos se resolvió la sinovitis después de la segunda operación (Elrod, 1993; Snyder y Strafford, 1993). Estos y otros estudios (Barber y cols., 1995; McGuire y cols., 1994; McGuire y cols., 1995) demuestran que con PLA purificado y procesado por fusión, se observa una incidencia mucho menor de reacciones a cuerpos extraños en las etapas tardías que con PLA-volumico o con PLAAR. El papel de la pureza del polímero se entiende como un factor mitigante en un artículo por lo menos (Pihlajmaki y cols., 1992).

2.1.7. Aplicaciones.

Los primeros dispositivos que se introdujeron fueron las suturas, ya que la tecnología inicial de polímeros absorbibles producía polímeros con valores bajos de resistencia y peso molecular. Los avances en las técnicas permitieron producir polímeros con suficiente resistencia para poder ser utilizados en algunas aplicaciones ortopédicas. También se están fabricando anclajes de sutura (Barber y cols., 1993), sustitutos para los injertos de hueso (Coombes y Meikle, 1994), dispositivos para la regeneración de tejidos (Dunn y cols., 1994), andamios o cuerpos para el tratamiento de los defectos de cartílagos y huesos (Boyan y Walter, 1996), grapas subcuticulares (Zachman y cols., 1994) y numerosas aplicaciones de liberación de fármacos (Agrawal y cols., 1995; Cowsar y cols., 1985; Dunn y cols., 1988; Heya y cols., 1991).

2.2. Mecanismos de degradación y eliminación de los polímeros.

2.2.1. Introducción.

Para completar este capítulo de introducción al presente trabajo, parece de interés comentar más en profundidad, cómo y por qué se degradan y eliminan los polímeros biodegradables.

Originalmente, los polímeros se sintetizaron, por su excelente estabilidad física y química, para ser empleados como materiales duraderos (perdurables). Sin embargo, en los últimos 25 años han aparecido una serie de aplicaciones que utilizan la degradabilidad de los polímeros (Göpferich, 1997). Por ejemplo, los materiales poliméricos degradables para embalaje facilitan la gestión de los desechos (Vert y cols., 1992) y protegen a la fauna marina frente a una posible ingestión y enredo en los mismos (Doi y cols., 1992). En contraste con la gestión de los desechos, donde la descomposición de la estructura del polímero es el objetivo primario, el mecanismo de degradación y erosión es crucial para otras aplicaciones. Se pueden encontrar muchos ejemplos en los campos médico, biomédico y farmacéutico, en los que la degradación y la erosión pueden causar algún efecto deseado. Por ejemplo, en medicina, los polímeros biodegradables se usan como suturas reabsorbibles (Miller y Williams, 1984), placas y tornillos reabsorbibles (Leenslag y cols., 1987b), expansores de volumen de plasma (Beetham y cols., 1987) y limitaciones de polímero que mantienen el lumen de las arterias del corazón abierto después de la cirugía (Agrawal y cols., 1992). En la investigación biomédica los polímeros degradables se emplean como andamios (estructuras o soportes) para el crecimiento y reparación de los tejidos y órganos (Langer y Vacanti, 1993). En aplicaciones farmacéuticas, los polímeros degradables se usan como *transportadores para la liberación de fármacos* (Langer, 1990). Ejemplos de ello son el desarrollo de vacunas (Singh y cols., 1991), el tratamiento local del cáncer y enfermedades infecciosas (Brem y cols., 1993; Mauduit y cols., 1993) y la investigación de la direccionalidad del fármaco (Kopecec, 1984).

2.2.2. Terminología.

Definiciones de degradación, erosión, biodegradación, bioerosión y eliminación

Aunque todavía no hay un acuerdo unánime en cuanto a las definiciones de erosión y degradación, la nomenclatura más ampliamente admitida es la siguiente (Göpferich, 1996; Vert y cols., 1992):

Degradación: proceso de escisión de la cadena polimérica mediante la ruptura de los enlaces entre los monómeros en la cadena principal del polímero.

Erosión: pérdida de masa de una matriz polimérica, que puede deberse a la pérdida de monómeros, oligómeros o incluso fragmentos de polímero no degradado.

Como vemos, la degradación conduce a una reducción del tamaño de las cadenas de polímero, mientras que la erosión se refiere a la ruptura o división del mismo en un sentido más amplio, puesto que puede ser el resultado de efectos biológicos, químicos o físicos. La degradación, es pues, en el contexto citado, parte de la erosión. En el campo biomédico así como en la gestión de los desechos, adquieren significado la **biodegradación** y la **bioerosión**. Nosotros los usaremos en un sentido amplio, entendiendo que la degradación y la erosión están mediadas, al menos, por un sistema biológico, es decir, el entorno biológico en el cual se degrada o erosiona el polímero contribuye a tal proceso (Vert y cols., 1992).

Eliminación: metabolismo y excreción del polímero y los productos de erosión en los mamíferos.

Definición de polímero degradable

A partir de las definiciones anteriores podríamos pensar que estamos capacitados para definir lo que es un polímero degradable, sin embargo, esto no es así, ya que todos los polímeros

se degradan de una u otra manera, por lo que todos tendrían que ser considerados degradables. Por tanto, tenemos que introducir algunos criterios adicionales que puedan encontrarse en los polímeros degradables y no en los no degradables. Una solución puede ser la medida de la degradación, no en términos de tiempo absoluto, sino relativa a la duración de una aplicación o en relación a su tiempo de vida en humanos. Si un polímero se degrada fuera del tiempo de vida en humanos, generalmente es considerado nogradable. Una posible distinción entregradable y nogradable puede realizarse definiendo un número de Deborah (Reiner, 1964). Los números de Deborah son adimensionales y se desarrollaron originalmente para clasificar los materiales viscoelásticos (Metzner y cols., 1967) y también se emplean para la caracterización del hinchado de los polímeros. Un número de Deborah para distinguir los polímeros degradables de los no degradables podría definirse como sigue:

$$D_e = \frac{\text{tiempo de degradación}}{\text{tiempo de vida en humanos}} \quad [2.3]$$

Entonces, los polímeros degradables tendrían pequeños valores de D_e mientras que los no degradables tendrían valores grandes de D_e .

2.2.3. Una visión de los principales mecanismos.

Mecanismos potenciales de degradación polimérica

Existen cuatro modos principales de degradación polimérica: fotodegradación, degradación mecánica, térmica y química (Banford y Tipper, 1972). La fotodegradación puede ocurrir durante la exposición de los polímeros a la radiación UV o gamma. Es importante cuando se intenta disminuir el riesgo de contaminación bacteriana durante el procesamiento del polímero por irradiación UV, o cuando se someten las muestras a esterilización γ (Seppälä y cols., 1991). Las degradaciones mecánica y térmica podrían ocurrir durante el procesamiento del polímero. Por ejemplo, en el momento de la extrusión (estampación o estiramiento) los polímeros se exponen a elevadas temperaturas y grandes fuerzas de cizalla, que pueden desembocar en una pérdida de peso molecular (Gelovoy y cols., 1989). La degradación mecánica es importante cuando los

Tabla 2.1: grupos funcionales en los polímeros degradables.

$\left[\begin{array}{c} \text{CN} \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{COOR} \end{array} \right]_n$ <p>poli(cianoacrilatos)</p>	$\left[\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} \right]_n$ <p>poli(anhídridos)</p>	$\left[\begin{array}{c} \text{R}' \\ \\ -\text{O}-\text{C}-\text{O}-\text{R} \\ \\ \text{R}'' \end{array} \right]_n$ <p>poli(cetales)</p>
$\left[\begin{array}{c} \text{OR}' \\ \\ -\text{O}-\text{C}-\text{O}-\text{R} \\ \\ \text{R}'' \end{array} \right]_n$ <p>poli(orto ésteres)</p>	$\left[\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{O}-\text{C}-\text{O}-\text{R} \\ \\ \text{R}' \end{array} \right]_n$ <p>poli(acetales)</p>	$\left[\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{O} \\ \quad \parallel \\ -\text{O}-\text{C}-\text{C}- \\ \\ \text{R} \end{array} \right]_n$ <p>poli(α-hidroxiésteres)</p>
$\left[\text{O}-(\text{CH}_2)_5-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} \right]_n$ <p>poli(ϵ-caprolactona)</p>	$\left[\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ -\text{C}=\text{N}- \\ \\ \text{R}' \end{array} \right]_n$ <p>poli(fosfacenos)</p>	$\left[\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{O} \\ \quad \parallel \\ -\text{O}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}- \\ \\ \text{R} \end{array} \right]_n$ <p>poli(β-hidroxiésteres)</p>
$\left[\text{R}-\text{O}-\overset{\text{NH}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O} \right]_n$ <p>poli(imino-carbonatos)</p>	$\left[\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \quad \text{O} \\ \quad \quad \parallel \\ -\text{N}-\text{C}-\text{C}- \\ \\ \text{R} \end{array} \right]_n$ <p>polipéptidos</p>	$\left[\text{R}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O} \right]_n$ <p>poli(carbonatos)</p>
$\left[\begin{array}{c} \text{OR}' \\ \\ -\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{R} \\ \\ \text{O} \end{array} \right]_n$ <p>poli(fosfatoésteres)</p>		

polímeros se emplean para realizar una función mecánica en la que están sujetos a esfuerzos (Miller y Williams, 1984). De todos los mecanismos de degradación, la química es la más importante en los polímeros biodegradables. Introduciendo grupos funcionales hidrolizables en la cadena principal del polímero, se consigue que esta se vuelva lábil en un entorno acuoso, con lo que la degradación química iniciará la erosión del polímero. En la Tabla 2.1 presentamos algunos de los tipos de enlaces químicamente degradables de los polímeros. Dichos enlaces difieren principalmente, entre otras propiedades, en la velocidad de hidrolización.

La erosión de los polímeros degradables

La erosión de los polímeros degradables hidrolíticamente comienza con la difusión de agua en el interior del polímero. Cuando las cadenas de polímero están hidratadas, los grupos funcionales se hidrolizan y absorben parte del agua. Durante la degradación, el polímero se rompe en oligómeros y monómeros. Estos compuestos son transportados desde el volumen interior del polímero y se pueden controlar por difusión (Göpferich y Langer, 1995). La liberación de los productos de degradación conduce a la pérdida de masa, característica propia de la erosión.

2.2.4. La degradación química de los polímeros biodegradables.

Factores que afectan a la velocidad de hidrólisis pasiva

1) El tipo de enlace químico: el tipo de grupo funcional en la cadena principal de un polímero degradable causa el mayor impacto en la velocidad de degradación (D'Emanuelle y cols., 1992; Shah y cols., 1992). Ha habido muchas propuestas para clasificar los polímeros degradables basadas en la reactividad de sus grupos funcionales (Baker, 1987; Park y cols., 1993). Como ejemplo, véase la Tabla 2.2.

Tabla 2.2: Vida media de algunas clases de polímeros degradables, según Park y cols. (1993).

Polímero	Vida media
poli(anhídridos)	0.1 h
poli(orto ésteres)	4 h
poli(ésteres)	3.3 años
poli(amidas)	83 000 años

2) Absorción de agua: Se puede controlar alterando la lipofiliidad del sistema. Los polímeros lipofílicos tienen una reducida tendencia a absorber agua y disminuir entonces su velocidad de

hidrólisis (Leong y cols., 1985), por lo que las velocidades de degradación se incrementan al aumentar el contenido de componente hidrófila. El grado hasta el que la absorción de agua se puede usar para disminuir la degradación parece, sin embargo, estar limitado. Del mismo modo, probablemente no se puede impedir completamente la difusión de agua en el interior de los polímeros hidrófobos (Crank y Park, 1968; Heller, 1986).

3) Cristalinidad y peso molecular: la cristalinidad del polímero tiene un impacto directo sobre la degradación. La comparación de la velocidad de degradación del ácido poli(D,L-láctico) con la del poli(ácido L-láctico) podría ser un buen ejemplo. El último es parcialmente cristalino y se degrada mucho más lentamente que el producto amorfo (Baker, 1987; Göpferich y Langer, 1993; Mathiowitz y cols., 1993), lo que prueba que las regiones cristalinas del polímero se degradan más lentamente que las amorfas. El impacto del peso molecular sobre la degradación es complicado ya que actúa de manera directa o indirecta. Como ejemplo de efecto indirecto del peso molecular en la degradación, puede mencionarse la temperatura de transición vítrea, que depende del peso molecular del polímero (Hiemenz, 1984). Pesos moleculares elevados provocan un aumento de T_g y conducen a una degradación más lenta (Baker, 1987). El efecto directo del peso molecular se manifiesta en la longitud de la cadena del polímero. Un peso molecular mayor incrementa la longitud de la cadena y, por consiguiente, deben romperse más enlaces para generar oligómeros o monómeros solubles en agua y proseguir la erosión. Por tanto, la degradación requiere más tiempo conforme aumenta el peso molecular (Asano y cols., 1990).

4) pH: el pH es uno de los factores más importantes de la degradación hidrolítica del polímero. Cambios en el pH pueden modificar las velocidades de degradación en órdenes de magnitud (Kirby 1972; Leong y cols., 1985). Además, los productos de degradación de muchos polímeros degradables cambian el pH por su funcionalidad ácida (Göpferich y Langer, 1993). Los poliésteres son un ejemplo muy versátil. Su hidrólisis se puede catalizar tanto ácida como básicamente; por ejemplo, el ácido láctico tiene una solubilidad en agua muy alta. Su bajo pK_a (3.8), junto con su alta solubilidad en agua, confieren a los ácidos láctico y glicólico la capacidad de disminuir el pH en el interior y erosionar sustancialmente la matriz polimérica. La disminución del pH y los ácidos carboxílicos generados causan efectos autocatalíticos (Vert y

cols., 1991) que conducen a una erosión más rápida dentro de los poli(α -hidroxiácidos) comparada con su superficie (Göpferich, 1996; Li y cols., 1990).

5) Composición de los copolímeros: los copolímeros tienen propiedades diferentes a las de los homopolímeros correspondientes. Por ejemplo, la cristalinidad y la temperatura de transición vítrea cambian tremendamente tras la copolimerización (Hiemenz, 1984). Un buen ejemplo pueden ser los poli(α -hidroxiácidos). El ácido L-poliláctico y el ácido poliglicólico son cristalinos, mientras que el ácido poli(D,L-láctico) y el ácido poli(láctico-glicólico) son amorfos (Gilding y Reed, 1979). Cambios en el balance hidrófilo/lipófilo y en la cristalinidad, así como en los efectos estéricos provocan variaciones en la velocidad de degradación del ácido poli(láctico-glicólico) cuando aumenta el contenido de ácido glicólico en la cadena principal del polímero (Li y cols., 1990; Vert y cols., 1992). En resumen, los copolímeros deben considerarse nuevos polímeros con mecanismos de degradación y erosión diferentes a los de los homopolímeros correspondientes.

Degradación enzimática

Los polímeros biodegradables se pueden hidrolizar tanto activa como pasivamente vía catálisis enzimática. Para los polímeros degradables enzimáticamente ambos mecanismos compiten entre sí y el proceso más rápido controlará el mecanismo de degradación total. La degradación enzimática es principalmente efectiva en los polímeros que aparecen en la naturaleza, tales como los polisacáridos y los polipéptidos. En consecuencia, los polímeros naturales como el colágeno, la fibrina, la quinina, la albúmina y el ácido hialurónico, se han empleado como polímeros enzimáticamente degradables. Sin embargo, incluso en polímeros no hidrolizables, insolubles en agua, como el polietileno, podría darse la degradación enzimática (Albertsson, 1980), aunque a una velocidad lenta. Los polímeros sintéticos con grupos funcionales tienen una alta aleatoriedad de degradación enzimática no específica. Una lista de los polímeros sintéticos degradables enzimáticamente se puede encontrar en Park y cols., 1993. Los microorganismos también ejercen un efecto apreciable en la degradación de los polímeros gracias a su potencial para degradarlos enzimáticamente (DiBenedetto y cols., 1988; Lenz, 1993;

Nishida y Tokiwa, 1991).

2.2.5. Erosión del polímero.

La difusión de agua en el volumen del polímero y la degradación del polímero compiten durante la erosión del mismo. Si la degradación es rápida, como se muestra en la Figura 2.5a, el agua difundida se absorbe rápidamente por hidrólisis pero no puede penetrar profundamente en el volumen del polímero. La erosión se confina entonces en la superficie del mismo, y se habla de **erosión heterogénea o superficial**. Este comportamiento cambia si la degradación es más

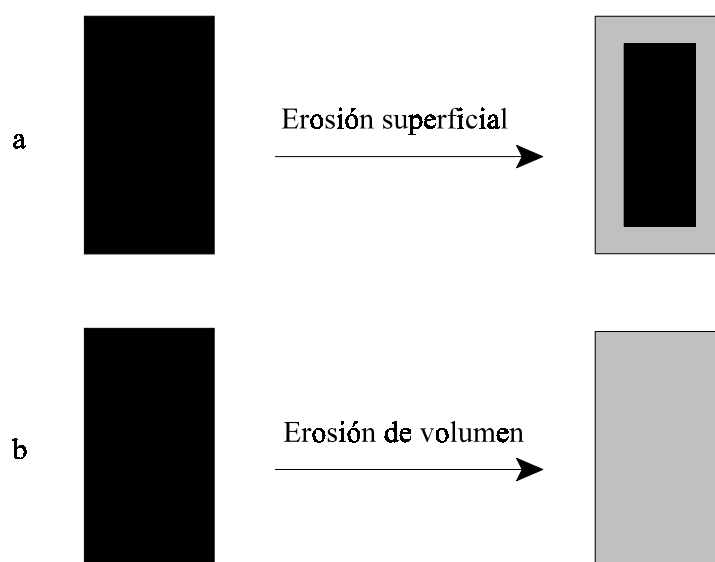


Figura 2.5: Erosiones superficial y de volumen. (■ Polímero erosionado; ■ Polímero no erosionado). (a) Erosión superficial, (b) erosión de volumen.

lenta que la difusión de agua. En tal caso, el agua no puede absorberse de modo suficientemente rápido y no encuentra obstáculo para alcanzar las capas más profundas del volumen del polímero, con lo que el polímero se degrada por igual en su sección transversal, lo que se denomina **erosión homogénea o volúmica**, que se muestra en la Figura 2.5b. Las erosiones superficial y volúmica tienen alguna importancia en la función de los polímeros. Un ejemplo es la **liberación de fármacos**. Hay tres mecanismos potenciales mediante los que se puede controlar la liberación de fármacos desde polímeros: hinchamiento del polímero, erosión del mismo y difusión de

fármaco fuera de él. Si se pretende que la erosión del polímero sea el mecanismo predominante de la liberación, este tiene que ser más rápido que los otros dos procesos, pues de lo contrario, la liberación de fármaco podría controlarse también por hinchamiento y difusión, como se muestra en el esquema de la Figura 2.6. Por tanto, sólo los polímeros de erosión rápida son candidatos adecuados para controlar la liberación de fármaco exclusivamente por erosión; entre estos están los poli(anhídridos) y los poli(orto ésteres). Debemos insistir, sin embargo, en que las erosiones superficial y de volumen son los casos extremos, y que la erosión de un polímero degradable presenta normalmente ambas características.

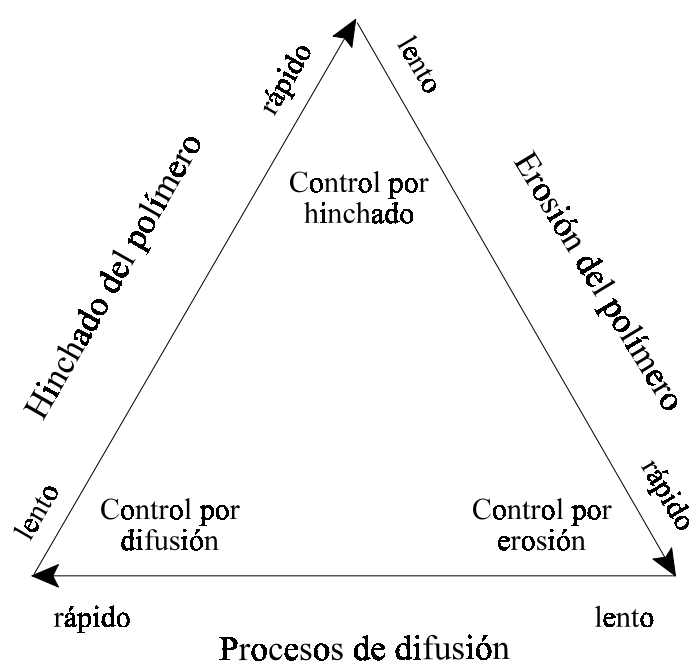


Figura 2.6: Control de la liberación de fármaco en función de las velocidades de difusión del mismo fuera del polímero, hinchamiento del polímero y erosión del polímero.

2.2.6. Eliminación del polímero.

La degradación y erosión de un polímero biodegradable durante una aplicación *in vivo* podrían ser muy diferentes de las condiciones *in vitro*. Por ejemplo, en los polianhídridos la degradación es más lenta *in vivo* que *in vitro*, mientras que para otros polímeros ocurre lo contrario. Cuando se implanta un polímero degradable, se sucede una cascada de acontecimientos (Anderson, 1994). La herida (o el daño) del tejido es seguida por una reacción de inflamación que

atrae a las células de fagocitación, como son los macrófagos y los monocitos, a la localización del implante. Después comienza el proceso de cura de la herida, que se caracteriza por la proliferación de células endoteliales y fibroblastos. Mediante un sistema de implante de tipo jaula ("cage implant system") es posible determinar la composición del fluido extracelular alrededor del implante (Marchant y cols., 1983), lo que permite identificar las enzimas implicadas. Además de la degradación enzimática, las partículas podrían ser fagocitadas por células del sistema reticuloendotelial. En este caso, están sujetas a una digestión lisosomal directa a valores de pH entre 5-5.5, y a un determinado número de enzimas lisosomales (Duncan, 1986). La degradación lisosomal es el principal camino de la eliminación de polímero de la sangre, para polímeros que no pueden ser excretados directamente a través del riñón. Algunos polímeros se han sintetizado de tal modo que la degradación lisosomal separa los fármacos de la cadena principal de aquellos (Rejmanová y cols., 1985), lo que podría ser muy útil para la direccionalidad del fármaco. Los polímeros de larga circulación son degradados lisosomalmente en su camino hacia el exterior del cuerpo. Los resultados demuestran que incluso los polímeros considerados como no degradables pueden degradarse *in vivo* hasta cierto punto, y que sus productos de biodegradación son fácilmente excretados.

La diferencia con respecto a los polímeros degradables se hace aparente si se comparan estos resultados con los de la degradación y eliminación del poli(DL-láctico/glicólico), por ejemplo, ya que tras la inyección de microesferas de este copolímero marcadas radiactivamente, no se detectó radiactividad en el lugar de inyección en ratas después de 56 días (Visscher y cols., 1985), indicando la completitud del proceso de biodegradación. Después de la administración intravenosa de nanopartículas de ácido poliláctico en ratas, el 30% de la cantidad administrada de ^{14}C fue eliminada durante el primer día, pero entonces disminuyó la velocidad de eliminación sustancialmente, lo cual era indicativo de que el ácido láctico se podría haber incorporado a los compuestos endógenos (Bazile y cols., 1992). Tras la administración oral de nanoesferas de ácido poli(D,L-láctico) a ratas, el 17.8% de la radiactividad se recuperó en la orina, las excreciones pulmonares y la sangre, indicativo de que las nanoesferas atraviesan la barrera intestinal (Ropert y cols., 1993).

BIBLIOGRAFÍA

-) Agrawal, C. M., Best, D., Heckmann, J. D., Boyan, B. D. (1995), *Biomaterials* **16**, 1255–1260.
 -) Agrawal, C. M., Haas, K F., Leopold, D. A., Clark, H. G. (1992), *Biomaterials* **13**, 176–182.
 -) Albertsson, A. C. (1980), *Eur. Pol. J.* **16**, 623–630.
 -) Anderson, J. M. (1994), *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **40**, 1–8.
 -) Asano, M., Fukuzaki, H., Yoshida, M., Kumakura, M., Mashimo, T., Yuasa, H., Imai, K., Yamanaka, H. (1990), *Drug Design and Delivery* **5**, 301–320.
 -) Baker, R. (1987), “Controlled Release of Biologically Active Agents”. John Wiley & Sons, New York, pp. 84–131.
 -) Banford, C. H., Tipper, C. F. H. (1972), “Comprehensive Chemical Kinetics”, Volume 14: “Degradation of Polymers”. Elsevier, New York.
 -) Barber, F. A., Cawley, P., Prudich, J. F., (1993), *Arthroscopy* **9**, 647–652.
 -) Barber, F. A., Elrod, B. F., McGuire, D. A., Paulos, L. E., (1995), *Arthroscopy* **11**, 537–548.
 -) Bazile, D. V., Ropert, C., Huve, P., Verecchia, T., Marlard, M., Frydman, A., Veillard, M., Spenlehauer, G. (1992), *Biomaterials* **13**, 1093–1102.
 -) Beetham, R., Dawney, A., Cattell, W. (1987), *Clinical Science* **72**, 245–249.
 -) Bergsma, E. J., Rozema, F. R., Bos, R. R. M., de Bruijn, W. C. (1993), *J. Oral Maxillofacial Surg.* **51**, 666–670.
 -) Bergsma, J. E., Rozema, F. R., Bos, R. R. M., van Rozendaal, A. W. M., de Jong, W. H., Teppema, J. S., Joziase, C. A. P. (1995a), *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* **6**, 715–723.
 -) Bergsma, J. E., Rozema, F. R., Bos, R. R. M., Boering, G., Joziase, C. A. P., Pennings, A. J. (1995b), *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* **6**, 642–646.
 -) Bergsma, J. E., de Bruijn, W. C., Rozema, F. R., Bos, R. R. M., Boering, G. (1995c), *Biomaterials* **16**, 25–31.
 -) Bergsma, J. E., Rozema, F. R., Bos, R. R. M., Boering, G., de Bruijn, W. C., Pennings, A. J. (1995d), *Biomaterials* **16**, 267–274.
 -) Bergsma, J. E. (1995), “Late complications using poly(lactide) osteosyntheses *in vivo* and *in vitro* tests”, disertation, University of Groningen, The Netherlands.
-

-
-) Bos, R. R. M., Boering, G., Rozema, F. R., Leenslag, J. W. (1987), *J. Oral Maxillofacial Surg.* **45**, 751–753.
 -) Bos, R. R., Rozema, F., Boering, G., Nijenhuis, A. J., Pennings, A. J., Verwey, A. B., Nieuwenhuis, P., Jansen, H. W. B. (1991), *Biomaterials* **12**, 32–36.
 -) Boyan, B. D., Walter, M. A. (1996), “Tissue Engineering Scientific Exhibit”. Fifth World Biomaterials Congress, Toronto, Ontario, Canada.
 -) BPI (1995), Technical Brochure: Lactel® Polymers. Birmingham Polymers, Inc., Birmingham, AL, USA. Lactel es una marca registrada de Birmingham Polymers, Inc..
 -) Brady, J. M., Cutright, D. E., Miller, R. A., Battistone, G. C. (1973), *J. Biomed. Mater. Res.* **7**, 155–166.
 -) Brem, H., Walter, K. A., Langer, R. (1993), *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **39**, 2–7.
 -) Bucholz, R. (1992), *J. Orthop. Trauma (Abstracts)* **6**, 505.
 -) Bucholz, R. W., Henry, S., Henley, M. B. (1994), *Journal of Bone and Joint Surgery* **76-A**, 319–324.
 -) Chawla, A. S., Chang, T. M. S. (1985), *Biomater. Med. Dev. Art. Org.* **13**, 153–162.
 -) Coombes, A. G. A., Meikle (1994), *Clinical Materials* **17**, 35–67.
 -) Cordewener, F. W., Rozema, F. R., Bos, R. R. M., Grijpma, D. W., Boering, G., Pennings, A. J. (1995), *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* **6**, 211–217.
 -) Cordewener, F. W., van Geffen, M. F., Joziase, C. A. P., Schmitz, J. P., Bos, R. R. M., Rozema, F. R., Pennings, A. J. (2000), *Biomaterials*. **21**, 2433–2442.
 -) Cowsar, D. R., Tice, T. R., Gilley, R. M., English, J. P. (1985), *Methods in Enzymology* **112**, 101–116.
 -) Crank, J., Park, G. S (1968), “Diffusion in Polymers”. Academic Press, London.
 -) Cutright, D. E., Hunsuck, E. E., Beasley, J. D. III (1971), *J. Oral Maxillofacial Surg.* **29**, 393–397.
 -) Cutright, D. E., Hunsuck, E. E. (1972), *Oral Surgery* **33**, 28–34.
 -) Cutright, D. E., Perez, B., Beasley, J., Larson, W., Posey, W. (1974), *Oral Surgery* **37**, 142–152.
 -) D’Emanuelle, A., Hill, J., Tamada, J. A., Domb, A. J., Langer, R. (1992), *Pharm. Res.* **9**, 1279–1283.
-

-) DiBenedetto, L., Cameron, J. A., Huang, S. J. (1988), *Pol. Sci. Technol.* **38**, 61–74.
 -) Dijkstra, P. J., Bulte, A., Feijen, J. (1991), *The 17th Annual Meeting of the Society for Biomaterials*, May, 184.
 -) Doi, Y., Kanesawa, Y., Tanahashi, N. (1992), *Pol. Degrad. Stab.* **36**, 173–177.
 -) Duncan, R. (1986), “Lysosomal degradation of polymers used as drug carriers”. En: “CRC Critical reviews an Biocompatibility”, Vol. 2.2. CRC Press, Boca Raton, 127–145.
 -) Dunn, R. L., English, J. P., Strobel, J. D., Cowsar, D. R., Tice, T. R. (1988), “Preparation and evaluation of lactide/glycolide copolymers for drug delivery”. En: “Polymers in Medicine III“, volumen 5. Editores C. Migliarisi, L. Nicolaisi, P. Giusti, E. Chiellini. Elsevier, Science Publishers, Amsterdam.
 -) Dunn, R. L., Yewey, G. L., Duysen, E. G., Polson, A. M., Southard, G. L. (1994), *Polymer Reprints* **35**, 437.
 -) Eitenmuller, J., Muhr, G., David, J. (1990), “Treatment of ankle fractures with completely degradable plates, and screws of high molecular weight polilactide”. *Proced. 92nd Cong. Français de Chirgie*, Paris, France.
 -) Elrod, B. F. (1993), “Arthroscopic shoulder stabilization with a bioabsorbable tack”. 12th Annual Meeting of the Arthroscopy Associatoin of North America. Palm Desert, CA, USA, April, abstracts pp. 23–25.
 -) Feng, X. D., Voongs, S. T., Song, C. X., Chen, W. Y. (1983), *Journal of Polymer Science: Polymer Letters Edition* **21**, 593–600.
 -) Gelovoy, A., Cheung, M. F., Zimbo, M. (1989), *Polym. Comm.* **30**, 322–324.
 -) Getter, L., Cutright, D., Bhaskar, S., Augsburg, J. (1972), *J. Oral Surg.* **30**, 344–348.
 -) Gilding, D. K., Reed, A. M. (1979), *Polymer* **20**, 1459–1464.
 -) Gogolewski, S., Jovanovic, M., Perren, S. M., Dillon, J. G., Hughes, M. K. (1993), *J. Biomed. Mater. Res.* **27**, 1135–1148.
 -) Gogolewski, S., Pennings, A. J. (1983), *Journal of Applied Polymer Science* **28**, 1045–1061.
 -) Göpferich, A. (1996), *Biomaterials* **17**, 103–114.
 -) Göpferich, A. (1997), *en*: “Handbook of Biodegradable Polymers”, (A. J. Domb, J. Kost y D. M. Wiseman, Eds.), Cap. 22. OPA (Overseas Publishers Association), Harwood
-

Academic Publishers, Amsterdam, The Netherlands.

-) Göpferich, A., Langer, R. (1993), *J. Polym. Sci.* **31**, 2445–2458.
 -) Göpferich, A., Langer, R. (1995), *J. Controlled Release* **33**, 55–69.
 -) Grizzi, I., Garreau, H., Li, S., Vert, M. (1995), *Biomaterials* **16**, 305–511.
 -) Gutwald, R. Pistner, H., Hoppert, T., Muhling, J. (1992), “Unexpected malignant soft-tissue-reaction in a long-term biodegradation study”. Sixt Biennial Congress of the International Association of Oral Pathologists, Hamburg, Germany.
 -) Heller, J. (1986), *Pol. Sci. Tech.* **34**, 357–368.
 -) Hester, R. (2002), “Macrolab Experiment: Dilute Solution Viscometry. Molecular Weight Determination By Dilute Solution Viscosity Measurements”, <http://www.psrc.usm.edu/macrog/lab/dsvh.htm>.
 -) Heya, T., Okada, H., Ogawa, Y., Toguchi, H. (1991), *International Journal of Pharmaceutics* **72**, 199–205.
 -) Hiemenz, P. C. (1984), “Polymer Chemistry”. Marcel Dekker, New York.
 -) Hoffman, G. O., Liedtke, H., Ruckdeschel, G. (1990), *Clinical Materials* **6**, 137–150.
 -) Hollinger, J. O., Battistone, G. C. (1986), *Biodegradable bone repair materials. Clinical Orthopaedics and Related Research* **207**, 290–305.
 -) Ikada, Y., Suong, H. H., Shimizu, Y., Watanabe, S., Nakamura, T., Suzuki, M., Shimamoto, T. (1990), *Osteosynthetic pin*. U. S. Patent 4,898,186, Gunze Limited.
 -) Kirby, A. J. (1972), “Hydrolysis and formation of esters of organic acids”, *en*: “Comprehensive Chemical Kinetics. Volume 10: Ester Formation and Hydrolysis and Related Reactions”. Eds. C. H. Banford, C. F. H. Tipper. Elsevier, Amsterdam, 57–202.
 -) Kopecec, J. (1984), *Biomaterials* **5**, 19–25.
 -) Kricheldorf, H. R., Jonte, J. M., Berl, M. (1985), *Makromol. Chem. Suppl.* **12**, 25–38.
 -) Kronental, R. L. (1975), “Biodegradable polymers in medicine and surgery”. En: “Polymers in Medicine and Surgery”. Editores R. L. Kronental, Z. Oser, E. Martin. Plenum Publishing, New York, NY, USA, 119–137.
 -) Kulkarni, R. K., Pani, K. C., Neuman, C., Leonard, F. (1966), *Arch. Surg.* **93**, 839–843.
 -) Kulkarni, R. K., Moore, E. G., Hegyeli, A. F., Leonard, F. (1971), *J. Biomed. Mater. Res.* **5**, 169–181.
-

-) Lam, K. H., Schakenraad, J., Esselbrugge, H., Feijen, J., Nieuwenhuis, P. (1993), *J. Biomed. Mater. Res.* **27**, 1569–1577.
 -) Lam, K. H., Schakenraad, J. M., Groen, H., Esselbrugge, H., Dijkstra, P. J., Feijen, J., Nieuwenhuis, P. (1995), *J. Biomed. Mater. Res.* **29**, 929–942.
 -) Langer, R. (1990), *Science* **249**, 1527–1532.
 -) Langer, R., Vacanti, J. P. (1993), *Science* **260**, 920–926.
 -) Lautiainen, I., Miettinen, H., Makela, A., Rokkanen, P., Tormala, P. (1994), *Clinical Materials* **17**, 197–201.
 -) Leenslag, J. W., Pennings, A., Bos, R., Klzema, F., Boering, G. (1987a), *Biomaterials* **8**, 311–314.
 -) Leenslag, J. W., Pennings, A. J., Ruud, R. M., Rozema, F. R., Boering, G. (1987b), *Biomaterials* **8**, 70–73.
 -) Lenz, R. (1993), “Biodegradable Polymers”. En: “Advances in Polymer Science”, No. 107, “Biopolymers I”. Eds. N. Peppas, R. Langer. Springer Verlag, Berlin, pp. 1–40.
 -) Leong, K. W., Brott, B. C., Lenger, R. (1985), *J. Biomed. Mat. Res.* **19**, 941–955.
 -) Li, S. M., Garreau, H., Vert, M. (1990), *J. Mater. Sci. Mat. Med.* **1**, 131–139.
 -) Marchant, R., Hiltner, A., Hamlin, C., Rabinovitch, A., Slobodkin, R., Anderson, J. M. (1983), *J. Biomed. Mat. Res.* **17**, 301–325.
 -) Mathiowitz, E., Jacob, J., Pekarek, K., Chickering III, D. (1993), *Macromolecules* **26**, 6756–6765.
 -) Matsusue, Y., Yamamuro, T., Yoshii, S., Oka, M., Ikada, Y., Hyon, S., Jhikinami, Y. (1991), *J. App. Biomat.* **2**, 1–12.
 -) Mauduit, J., Bukh, N., Vert, M. (1993), *J. Controlled Release* **23**, 209–220.
 -) McGuire, Barber, F. A., Elrod, B. F., Paulos, L. E. (1995), “The BioScrew bioabsorbable interference screw in ACL reconstruction”. The 62nd Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, Orlando, FL, USA.
 -) McGuire, D. A., Hendricks, S., Barber, F. A., Elrod, B. F., Paulos, L. E. (1994), “The use of bioabsorbable interference screws in anterior cruciate ligament reconstruction: mid-term follow-up results”. The 61st Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, New Orleans, LA, USA.
-

-
-) Metzner, A. B., White, J. L., Denn, M. M. (1967), *AIChE Journal* **12**, 863–866.
 -) Miller, R. A., Brady, J., Cutright, D. (1977), *J. Biomed. Mater. Res.* **11**, 711–719.
 -) Miller, N. D., Williams, D. F. (1984), *Biomaterials* **5**, 365–368.
 -) Nakamura, T., Hitomi, S., Watanabe, S., Shimizu, Y., Jamshidi, K., Hyon, S., Ikada, Y. (1989), *J. Biomed. Mater. Res.* **23**, 1115–1130.
 -) Nakamura, T., Ninomiya, S., Takatori, Y., Morimoto, S., Kusaba, I., Kurokawa, T. (1993), *Acta Ortho. Scand.* **64**, 301–302.
 -) Nakamura, T., Shimizu, Y., Okumura, N., Matsui, T., Hyon, S. H., Shimamoto, T. (1994), *J. Biomed. Mater. Res.* **28**, 17–25.
 -) Nishida, H., Tokiwa, Y. (1991), *J. Appl. Pol. Sci.* **46**, 1467–1476.
 -) Park, K., Shalaby, W. S. W., Park, H. (1993), “Biodegradable Hydrogels for Drug Delivery”. Technomic Publ., Lancaster.
 -) Perrin, D. E., English, J. P. (1997), *en*: “Handbook of Biodegradable Polymers”, (A. J. Domb, J. Kost y D. M. Wiseman, Eds.), Cap. 1. OPA (Overseas Publishers Association), Harwood Academic Publishers, Amsterdam, The Netherlands.
 -) Pihlajmaki, H., Bostman, O., Hirvensalo, E., Tormala, P., Rokkanen, P. (1992), *J. of Bone and Joint Surg.* [Br] **74-B**, 853–857.
 -) Pistner, H., Bendix, D., Muhling, J., Reuther, J. F. (1993a), *Biomaterials* **14**, 291–298.
 -) Pistner, H., Gutwald, R., Reuther, J., Muhling, J. (1993b), *Biomaterials* **14**, 671–677.
 -) Pistner, H., Stallforth, H., Gutwald, R., Muhling, J., Reuther, J., Michel, C. (1994), *Biomaterials* **15**, 439–449.
 -) PURAC (1996), Technical Brochure: PURASORB® Monomers and Biodegradable Polymers, Gorinchem, Holland and Lincolnshire, IL, USA. PURASORB es una marca registrada de PURAC bioquem bv.
 -) Reiner, M. (1964), *Physics Today* **1**, 62.
 -) Rejmanová, P., Kopecek, J., Duncan, R., Lloyd, J. B. (1985), *Biomaterials* **6**, 45–48.
 -) Rokkanen, P., Bötsman, O., Hirvensalo, E., Mäkelä, E. A., Partio, E. K., Pätäälä, H., Vihtonen, K., Vainionpää, S., Törmälä, P. (2000), *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **25(1)**, 21.
 -) Ropert, C., Bazile, D., Bredenbach, J., Marlard, M., Veillard, M., Spenlehauer, G. (1993),
-

Colloids and Surfaces: B: Biointerfaces **1**, 233–239.

-) Rozema, F. R., Bergsma, J. E., Bos, R. R. M., Boering, G., Nijenhuis, A. J., Pennings, A. J., de Bruijn, W. C. (1994), *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* **5**, 575–581.
 -) Rozema, F. R., Bos, R., Boering, G., van Asten, J., Nijenhuis, A., Pennings, A. (1991), *J. App. Biomat.* **2**, 23–18.
 -) Rozema, F. R., de Bruijn, W. C., Bos, R. R. M., Boering, G., Nijenhuis, A. J., Pennings, A. J. (1992), “Late tissue response to bone-plates and screws of poly(L-lactide) used for fracture fixation of the zygomatic bone, biomaterial-tissue interfaces”. En: *Advances in Biomaterials* **10**, 349–355. Eds. P. J. Dougherty y cols..
 -) Salthouse, T. N., Matagla, B. (1984), Second World Congress on Biomaterials, 10th Annual Meeting of the Society of Biomaterials, Washington, D.C., USA, abstracts p. 272.
 -) Schakenraad, J. M., Hardonk, M., Feijen, Jr., Molenaar, I., Nieuwenhuis, P. (1990), *J. Biomed. Mater. Res.* **24**, 529–545.
 -) Schindler, A., Jeffcoat, R., Kimmel, G. L., Pitt, C. G., Wall, M. E., Zweidinger, R. (1977) Biodegradable polymers for sustained drug delivery, *en* “Contemporary Topics in Polymer Science”, **2**, (E. M. Pearce y J. R. Schaefgen, Eds.). Plenum Press, New York, 251–289.
 -) Seppälä, J., Linko, Y. Y., Su, T. (1991), *Acta Polytech. Scand.* **198**, 10–12.
 -) Shah, S. S., Cha, Y., Pitt, C. G. (1992), *J. Controlled Release* **18**, 261–270.
 -) Shalaby, S. H., Jamiolkowski, D. D. (1985), *Polymer Preprints, American Chemical Society Division of Polymer Chemistry* **26**, 190.
 -) Shimamoto, T., Oka, T., Adachi, M., Hyon, S. H., Nakayama, K., Kaito, A. (1995), *Bone-treating devices and their manufacturing method*. U. S. Patent 5,431,652, Gunze Limited and agency of Industrial Science and Technology.
 -) Singh, M., Singh, A., Talwar, G. P. (1991), *Pharm. Res.* **8**, 958–961.
 -) Smith, M. R., III, (2002), “Biodegradable and Biorenewable Materials Based on Lactic Acid”, <http://www.cem.msu.edu/~smithmr/Lactide.htm>.
 -) Snyder, S. J., Strafford, B. (1993), *Orthopaedics* **16**, 993–1002.
 -) Spivak, J. M., Ricci, J., Blumenthal, N., Alexander, H. (1990), *J. Biomed. Mater. Res.* **24**,
-

1121–1149.

-) Suganuma, J., Alexander, H. (1993), *J. App. Biomat.* **4**, 13–27.
 -) Tegnander, A., Engebretsen, L., Bergh, K., Eide, E., Holen, K. J., Iversen, O. J. (1994), *Acta Ortho. Scand.* **65**, 472–475.
 -) Tunc, D. C., Jadhav, B. (1988), *ASC Polymeric Materials Science and Engineering* **59**, 383–387.
 -) Tunc, D. C., Rohousky, M., Zadwadsky, J., Spieker, J., Strauss, E. (1986), “The 12th Annual Meeting of the Society of Biomaterials”, St. Paul, MN, USA.
 -) Vainionpää, S., Kilpikari, J., Laiho, J., Helvirta, P., Rokkanen, P., Tormala, P. (1987), *Biomaterials* **8**, 46–48.
 -) Verheyen, C. C. P. M., de Wijn, J., van Blitterswijk, C. A., Rozing, P. M., de Groot, K. (1993), *J. Biomed. Mater. Res.* **27**, 1115–1118.
 -) Vert, M., Feijen, J., Albertson, A., Scott, G., Chiellini, E. (1992), “Degradable Polymers and Plastics”. Redwood Press Ltd., England.
 -) Vert, M., Li, S., Garreau, H. (1991), *J. Controlled Release* **16**, 15–26.
 -) Visscher, G. E., Robinson, R. L., Maulding, H. V., Fong, J. W., Pearson, J. E., Argentieri, G. J. (1985), *J. Biomed. Mater. Res.* **19**, 349–366.
 -) Zachman, G. C., Foresmann, P. A., Bill, T. J., Bentrem, D. J., Rodeheaver, G. T., Edlich, R. F. (1994), *Journal of Applied Biomaterials* **5**, 221–226.
 -) Zhu, K. J., Xiangzhou, L., Shilin, Y. (1986), *Journal of Polymer Science Part C: Polymer Letters* **24**, 331–337.
-

CAPÍTULO 3

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LAS PARTÍCULAS COLOIDALES EMPLEADAS

3. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LAS PARTÍCULAS COLOIDALES EMPLEADAS.

3.1. Introducción: sobre los materiales empleados en la síntesis.

Ya hemos comentado anteriormente que el material elegido para formar los núcleos magnéticos es la magnetita (óxido ferroso-férrico, $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ o Fe_3O_4). Este material es un representante de la extensa familia de ferritas con estructura de espinela, y es uno de los productos de corrosión del hierro y el acero, ya sea en forma pura o en combinación con otros metales. Aunque sus propiedades magnéticas serán desarrolladas y explicadas ampliamente en el próximo capítulo, adelantaremos ahora que se trata de un material magnético blando, es decir, fácilmente magnetizable y desmagnetizable. Desde el punto de vista de ciertas aplicaciones magnéticas, como son los dispositivos de grabación (Ozaki y Matijevic, 1985), esta característica podría ser una desventaja, aunque sin embargo, para nosotros supone una enorme ventaja. En efecto, esto nos permitirá garantizar tanto la posibilidad de manejar el material con campos magnéticos externos al cuerpo (no necesariamente de alta intensidad) una vez ha sido introducido el coloide en aquel, como la seguridad de que una vez retirado el campo magnético, las partículas coloidales se desagruparán o desagregarán (hasta cierto punto). Se puede prevenir de este modo la siempre peligrosa posibilidad de una embolización no deseada (excepto en casos muy particulares e igualmente importantes, como el de Sheng y cols., 1999, quienes proponen como nuevo método terapéutico contra el cáncer el empleo de las propiedades de los fluidos magnetorreológicos para inhibir del abastecimiento de sangre a un tumor).

Por otro lado, ya hemos justificado ampliamente en los capítulos de introducción por qué hemos elegido el PLA como polímero para el recubrimiento. Puesto que creemos que es la primera vez que se intenta un trabajo similar con estos materiales, hemos considerado oportuno el no limitarnos a dar las condiciones de síntesis y las características físico-químicas del material compuesto deseado, sino que hemos sintetizado también microesferas de PLA dentro del intervalo de tamaños coloidal que nos interesa. Así, hemos realizado por triplicado todos los

experimentos de interés; es decir, hemos utilizado los núcleos y las microesferas de PLA como materiales de comparación del material compuesto magnetita/PLA, objeto de nuestro estudio. Aparentemente esto podría ser redundante, pero como veremos a lo largo de todo el trabajo (y en especial en la parte referente a la estabilidad y la adsorción del fármaco 21-fosfato disódico de betametasona) no hubiese sido posible discutir ciertos detalles de suma importancia si no se hubiese realizado un estudio comparativo tan sistemático.

3.2. Magnetita.

3.2.1. Síntesis.

Actualmente, los diversos procedimientos de preparación de magnetita se pueden clasificar en tres categorías:

1) Métodos en seco (Mellor, 1935): la mayor parte de las reacciones requieren altas temperaturas, entre los 200 y los 1500°C:

- a) se oxida hierro metálico con oxígeno u otros agentes oxidantes,
- b) se efectúa una reacción de desproporción con óxido ferroso,
- c) se reduce óxido férrico,
- d) se descomponen diferentes sales ferrosas o férricas.

2) Envejecimiento de mezclas estequiométricas de hidróxidos ferroso y férrico en medio acuoso (Katsurai y Uda, 1975; Tasaki y cols., 1958).

3) Oxidación parcial de suspensiones acuosas de hidróxido ferroso con diferentes agentes oxidantes (Baudisch y Mayer, 1920; Kiyama, 1974; Miyamoto, 1927; Sidhu y cols., 1978; Welo y Baudisch, 1925; Welo y Baudisch, 1927).

Sin embargo, estos métodos distan mucho de proporcionar partículas coloidales

suficientemente monodispersas. Sugimoto y Matijevic (1980) demostraron por primera vez que era posible obtener partículas de magnetita de morfología bien definida y distribución estrecha de tamaños, con diámetros medios entre 0.03 y 1.1 μm . Para ello, se sigue un proceso de dos etapas: en primer lugar se precipita un gel acuoso de hidróxido ferroso amorfo, y posteriormente se envejece a 90°C en presencia de iones nitrato. Las propiedades de los sólidos resultantes (como ocurre siempre en procesos de obtención de partículas coloidales por precipitación de disoluciones, véase Matijevic, 1985), son muy dependientes de las condiciones en las que se lleva a cabo la reacción, tales como la concentración de los reactivos, el pH del medio, la temperatura y el tiempo en que transcurren las reacciones, la naturaleza de los aniones y cationes no constituyentes, etc. Por ello es crucial controlar todos estos aspectos (sobre todo cuando como, en nuestro caso, se manejan disoluciones de ión ferroso, fácilmente oxidable) si se quiere tener un control efectivo sobre el tamaño, forma y composición de las partículas obtenidas.

Para este trabajo, se han sintetizado dos tipos de partículas esféricas de magnetita, que se diferencian exclusivamente en su diámetro medio. En ambos casos, el procedimiento seguido fue el mismo, e incluyó las siguientes etapas:

i) Preparación del gel de hidróxido ferroso:

Esta parte requiere, en primer lugar, la obtención de dos disoluciones de partida. Una de ellas contiene cantidades apropiadas de KOH 5 M, KNO₃ 2 M y H₂O. En el caso de las partículas de diámetro medio aproximado de 1 μm , dichas cantidades fueron, respectivamente, 10, 40 y 300 ml, mientras que en el de las de 0.2 μm fueron de 35, 140 y 1050 ml (KOH y KNO₃ para análisis, Merck, Alemania; H₂O ultrapura, procedente del aparato Milli-Q Academic, Millipore, Francia). La otra disolución es de FeSO₄·7H₂O 1 M (purísimo, Panreac Química, S. A., España); para las partículas mayores, el volumen empleado fue de 50 ml (25 ml corresponden a la reacción exacta), mientras que para las pequeñas, fue de 88.8 ml (87.5 ml corresponden a la reacción exacta). Esta última disolución se formó a partir de 0.2 ml de H₂SO₄ 1:1 en H₂O (H₂SO₄ 96%, purísimo, Panreac Química, S.A., España), 55.6 g de FeSO₄·7H₂O y 200 ml de agua (nótese que

se emplea una pequeña cantidad de ácido sulfúrico para forzar la deshidratación inicial del $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$). Es fundamental, para que al final de esta etapa sólo obtengamos hidróxido ferroso, que el agua para la formación de la disolución de sulfato ferroso sea purgada durante unos minutos con nitrógeno, para expulsar el oxígeno disuelto. Finalmente, se hace pasar N_2 durante 2 horas como mínimo por ambas disoluciones, y se mezclan posteriormente, precipitando de modo inmediato el gel de hidróxido ferroso, $\text{Fe}(\text{OH})_2$, que resulta ser de color verde oscuro.

Tenemos que hacer notar aquí que, aunque se sabe que el gel precipitado contiene iones $\text{Fe}(\text{II})$ y sulfato, nos hemos referido al mismo como hidróxido ferroso por razones de simplicidad. Sugimoto y Matijevic han estudiado la cantidad de ión $\text{Fe}(\text{II})$ ligado al precipitado en forma de gel en función de la concentración de las especies de ión ferroso libre en la solución, para diferentes concentraciones de KNO_3 , y han demostrado que hasta un máximo de $\sim 17\%$ del hierro(II) del gel consiste en soluto ligado; es decir, cada mol de $\text{Fe}(\text{OH})_2$ enlaza a lo sumo ~ 0.2 moles de especies ferrosas soluto libres. Obviamente, el precipitado amorfo formado en soluciones de FeSO_4 podría incorporar también iones SO_4^{2-} , así como OH^- . El precipitado con mayor cantidad de iones $\text{Fe}(\text{II})$ ligados corresponde, según los autores, al $\text{Fe}_6(\text{OH})_{10}\text{SO}_4$.

ii) Envejecimiento del gel:

Esta etapa de la síntesis se realizó en un horno de convección (Digitronic, J. P. Selecta, S. A., España) precalentado a $90 \pm 1^\circ\text{C}$. El tiempo de envejecimiento fue de 4 horas. El envejecimiento se puede realizar equivalentemente en un baño de aceite.

A continuación citamos, con cierta brevedad, una serie de resultados experimentales, fruto de nuestros trabajos así como de los de los autores de la técnica de síntesis, que son de suma importancia a la hora de justificar teóricamente los sistemas coloidales formados.

El envejecimiento a una *temperatura inferior*, como 80°C , produce dispersiones de aproximadamente el mismo diámetro modal, pero de distribución de tamaños más ancha (menos

uniformes); asimismo, la velocidad de cristalización o crecimiento de la magnetita resulta ser menor a esa temperatura. Otro importante factor que afecta a la *velocidad de formación de la magnetita* es la *concentración de KNO_3* en la mezcla; para $[KNO_3] < 0.1$ M, el crecimiento de las partículas es más lento, pero si se aumenta el contenido de KNO_3 por encima de dicha concentración, el proceso no se acelera significativamente; por tanto, la concentración apropiada de esta sal parece que debe ser del orden de 0.1 M. Por otro lado, hemos de mencionar que cualquier *agitación del sistema* durante el periodo de envejecimiento provoca un ensanchamiento en la distribución de tamaños.

En cuanto al *tamaño de las partículas obtenidas*, las mayores se forman cerca de la concentración equivalente de iones ferroso e hidroxilo, es decir, cuando el exceso de molaridad de Fe^{2+} y OH^- es aproximadamente cero; el diámetro medio de la partículas se mantiene razonablemente constante (~ 0.4 μm) cuando $[Fe^{2+}]_{exceso} > 0.1$ M; si hay exceso de base, las partículas son bastante pequeñas (< 0.2 μm), aunque su tamaño aumenta un poco según la concentración de OH^- se hace mayor. Por lo que respecta a la anchura de las distribuciones, las dispersiones más uniformes son resultado de un pequeño exceso de iones ferroso libres, y la distribución se estrecha de nuevo con un excedente bastante grande de soluto $Fe(II)$; las dispersiones cristalizadas a partir de una *concentración de hidróxido ferroso* igual a 2.5×10^{-2} M son *más uniformes* que aquellas obtenidas con concentraciones de gel mayores.

La *morfología de las partículas* también depende de las concentraciones de los reactivos; las partículas *casi esféricas lisas* (no rugosas) se forman con pequeños excesos de Fe^{2+} libre; conforme aumenta $[Fe^{2+}]_{exceso}$, la rugosidad de la superficie de las partículas se hace más pronunciada, aunque siguen siendo esféricas; por otra parte, con un exceso de KOH las partículas adoptan una forma cúbica. Por esta razón, hemos empleado en la síntesis de los dos tipos de partículas esféricas un exceso de sulfato ferroso. En el caso concreto de nuestros sistemas coloidales, para un exceso de sulfato ferroso de 0.001 M, el diámetro medio de las partículas de magnetita obtenidas se encontrará alrededor de 0.2 μm , mientras que para excesos mayores, el tamaño esperado es mayor. Si deseamos obtener partículas de 1 μm de tamaño, el exceso de

sulfato ferroso debe ser de ~ 0.0625 M. Así pues, el FeSO_4 controla el tamaño de las partículas, dependiendo del exceso del mismo que quede en el medio, de tal modo que, si se retira del medio una cierta cantidad de iones Fe^{2+} , ya no se puede asegurar que el tamaño de las partículas obtenidas sea el inicialmente previsto. Por ejemplo, al eliminar el sobrenadante después de la precipitación del $\text{Fe}(\text{OH})_2$, aumenta la concentración inicial de este compuesto y disminuye $[\text{Fe}^{2+}]_{\text{exceso}}$, lo que provoca una variación del tamaño medio esperado y un aumento de la polidispersión.

Sobre la cristalización de la magnetita: el gel de hidróxido ferroso no muestra una estructura aparente o una morfología de partícula discernible antes del envejecimiento; después de 15 minutos a 90°C , el $\text{Fe}(\text{OH})_2$ aparece como plaquetas hexagonales, mientras que se pueden detectar algunas partículas primarias de magnetita bastante pequeñas, principalmente alrededor de las plaquetas; a los 30 minutos, hay presentes partículas de magnetita más grandes, que parecen haberse formado por agregación de las unidades primarias, con un crecimiento subsiguiente por incorporación de estas pequeñas partículas para formar otras mayores; a los 45 minutos de envejecimiento, el sistema consiste esencialmente en una mezcla de sólidos de magnetita grandes y muy pequeños con la presencia todavía de algunas plaquetas; finalmente, después de 2 h, sólo se encuentran casi esferas bastante uniformes, cuyo tamaño es esencialmente el mismo que el de las partículas completamente crecidas a los 45 minutos de envejecimiento.

Por otra parte, la *velocidad de crecimiento* de la magnetita depende fuertemente de la concentración de ión ferroso libre: para un exceso grande de las especies soluto $\text{Fe}(\text{II})$ esta velocidad es considerablemente más lenta que para un exceso pequeño o cuando se trata de soluciones básicas (excedente de OH^-).

La velocidad de conversión del hidróxido ferroso en magnetita es máxima cuando el FeSO_4 está en pequeño exceso o cuando se trata de soluciones básicas, mientras que el proceso es considerablemente más lento en los sistemas con un gran exceso de especies soluto ferroso.

En cuanto al *efecto del oxígeno*, cuando además de KNO_3 hay presente aire durante el envejecimiento del gel de hidróxido ferroso, se obtienen dos clases de partículas entre los productos de cristalización, a saber, esferas de magnetita y varillas o acículas de goethita ($\alpha\text{-FeOOH}$; Gaines y cols., 1997). El contenido de FeO(OH) depende del exceso de concentración de las especies de Fe(II) ; se hace menor conforme disminuye la cantidad de iones ferroso libre. No se encuentra FeO(OH) en los sistemas que tienen un exceso de OH^- .

En el caso de las partículas de magnetita mayores, el envejecimiento se realizó con el recipiente abierto, es decir, la reacción redox se produjo en presencia de oxígeno, lo que originó, según esperábamos, no sólo la formación de magnetita, sino también la de otras partículas (“no deseadas”) y no magnéticas, de goethita. Como se puede apreciar en el apartado “Caracterización física: forma y tamaño” del presente capítulo, las partículas de goethita son aciculares y de aproximadamente una micra de tamaño. En la síntesis de las partículas de magnetita más pequeñas, purgamos la disolución acuosa de gel de hidróxido ferroso con nitrógeno durante los cinco primeros minutos de envejecimiento, y luego cerramos el recipiente herméticamente. De este modo, en este caso no esperábamos que se formase goethita, pero no fue así. Una mínima cantidad de oxígeno presente en el sistema a envejecer provocará irremisiblemente la aparición de goethita. De todas formas, la proporción de goethita frente a la de magnetita fue bastante menor en esta última síntesis que en la primera. Además, tenemos que comentar que el hecho de que apareciera goethita de ningún modo representó un inconveniente para nuestro trabajo, pues como se verá, es fácilmente separable de la magnetita, y no afecta ni a la calidad ni a la forma o monodispersidad de esta, sino únicamente a la cantidad final obtenida, es decir, al rendimiento de la reacción desde el punto de vista de la obtención de magnetita. Por tanto, podemos concluir que el volumen apropiado del recipiente a emplear en el envejecimiento debe ajustarse lo más posible al de la mezcla a envejecer, y que se debe procurar que no sea demasiado grande. Por otro lado, según nuestra experiencia, el hecho de envejecer la suspensión de hidróxido ferroso en un horno de convección o en un baño de aceite, no parece ser un factor de gran importancia.

A continuación, justificamos desde los puntos de vista físico y químico todos los asertos anteriores.

Hasta ahora hemos realizado una descripción de los diversos factores que afectan a la síntesis de las partículas de magnetita basándonos exclusivamente en resultados experimentales, pero la misma no estará completa hasta que discutamos los **procesos físicos** involucrados en la *nucleación y crecimiento de las partículas*, así como las **reacciones químicas** que conducen al *cambio del estado de oxidación inferior al superior del hierro*.

Por lo que respecta a la *nucleación y crecimiento de las partículas*, ya hemos dicho que las partículas de magnetita formadas con un exceso de OH^- son de morfología cúbica con un hábito bien definido, lo cual sugiere un mecanismo directo de crecimiento del cristal. Por otra parte, en la formación de esferas grandes hay involucrado un mecanismo de coagulación, y estos sólidos producen un patrón de rayos-X agudo característico de la magnetita cristalina (véase el apartado “Caracterización de las partículas sintetizadas” de este mismo capítulo). Por tanto, en primer lugar se agregan partículas primarias muy pequeñas, nucleadas específicamente en el gel de $\text{Fe}(\text{OH})_2$, y entonces, las partículas grandes se forman por un mecanismo de contacto-recristalización (Sugimoto y Yamaguchi, 1976). A continuación ocurre un nuevo crecimiento por adhesión de partículas primarias adicionales a las esferas ya recristalizadas. La coagulación de las partículas primarias de magnetita resulta a partir de las fuerzas de van der Waals y magnética bajo condiciones de repulsión débil. En efecto, en los sistemas que producen las esferas de magnetita mayores, la formación y agregación de partículas primarias tiene lugar a $\text{pH} \sim 6.7$ a 90°C . Este pH es muy próximo al del punto isoeléctrico (p.i.e.) de la magnetita a temperatura de laboratorio (Arias y cols., 2001; Gómez-Lopera y cols., 2001; Iwasaki y cols., 1962; Regazzoni y cols., 1982; Tewari y Lee, 1975). El punto de carga nula de la magnetita a 90°C se ha encontrado que es algo inferior, es decir, $\text{pH} 5.4$ (Tewari y Mclean, 1972). Además, se ha demostrado con soles de hidróxido de cromo y de etilcelulosa que el potencial ζ cambia poco con la temperatura (Arroyo y cols., 1999; Bell, 1974). Todos estos datos indican que en las especies de $\text{Fe}(\text{II})$ en exceso la repulsión electrostática entre las partículas primarias es pequeña o despreciable y, consecuentemente, puede esperarse que tenga lugar fácilmente la coagulación

de las partículas primarias muy pequeñas.

La *uniformidad de las esferas grandes* de magnetita resultantes puede entenderse si se considera el papel que juega el gel de hidróxido ferroso en el proceso de cristalización. Parece que las partículas primarias se acumulan en la superficie de las plaquetas de hidróxido ferroso, donde se agregan y recrystalizan. Las partículas grandes de magnetita resultantes son atrapadas en el gel y crecen atrayendo a las partículas primarias que las rodean. Una vez que los alrededores de las esferas grandes han sido desprovistos de las pequeñas, no puede ocurrir un nuevo crecimiento. En su lugar, se formarán nuevas partículas donde se localicen agrupaciones de unidades finamente dispersas. Además, como la cantidad de gel de hidróxido ferroso se agota, no puede ocurrir una nucleación adicional o agregación de magnetita. El comportamiento observado también indica que la formación de partículas grandes por disolución de otras pequeñas debido a la maduración de Ostwald es improbable. Así pues, con este método de síntesis no se pueden obtener partículas mayores de 1.1 μm . Obviamente, los sólidos más uniformes se producirán en sistemas no perturbados; *cualquier agitación podría afectar a la agregación de partículas*, y en consecuencia, a la distribución de tamaños de la dispersión final, como hemos comentado anteriormente.

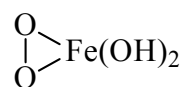
El exceso de concentración de las especies ferroso libres afecta al diámetro modal, a la distribución de tamaños y a la rugosidad superficial de las partículas de magnetita finales. En los sistemas con un pequeño excedente de solutos de Fe(II) libre, la distribución de tamaños final de partículas de magnetita es completamente estrecha, aunque hay un cambio bastante dramático en el diámetro modal sobre un intervalo muy pequeño de concentración de exceso de FeSO_4 . Este cambio está asociado a una variación igualmente aguda en el pH en el mismo conjunto de condiciones. Un marcado incremento en el pH por encima del p.i.e. podría causar la carga de las partículas de magnetita primarias evitando de este modo su agregación.

El cambio en el tamaño de partícula y el ensanchamiento de la distribución, que ocurren al aumentar el exceso de concentración de las especies ferroso, se deben a la competición entre

el crecimiento de las partículas provocado por la adhesión de partículas primarias, ya en forma de agregados, y la agregación de las partículas adultas. Para un exceso de soluto Fe(II) muy bajo, las partículas grandes de varias distribuciones de tamaño están formadas únicamente por crecimiento mediante difusión rápida, según se describió anteriormente. Para excesos grandes de concentración de Fe(II) , la velocidad de formación de la magnetita es menor, pudiendo producirse un crecimiento simultáneo por adhesión y coagulación de las agrupaciones más pequeñas para dar lugar a partículas grandes, sobre todo si se tiene en cuenta la mayor fuerza iónica de estos medios. Tal conclusión está apoyada por el ensanchamiento de la distribución de tamaños y el incremento en la rugosidad superficial de las partículas de magnetita obtenidas.

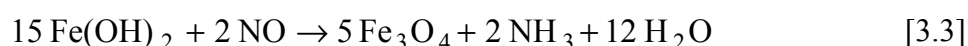
Si los comentarios acerca de los aspectos físicos del método de síntesis resultan realmente necesarios para el entendimiento de la nucleación y crecimiento de las partículas, los concernientes a los aspectos químicos cerrarán, dentro de lo posible, el problema. Hasta ahora, por razones de simplicidad, el precipitado original se ha denominado gel de hidróxido ferroso, Fe(OH)_2 . En experimentos a temperatura ambiente se comprueba que el color del gel cambia al añadir KNO_3 : el sólido se vuelve verde oscuro en exceso de FeSO_4 y verde claro en exceso de KOH . Se ha comprobado que el Fe(OH)_2 , que originalmente es blanco, se vuelve verde cuando absorbe incluso una ligera cantidad de oxígeno (Baudisch, 1938). Además, se ha encontrado un Fe(OH)_2 verde más extensamente oxidado (verde herrumbre o moho) como producto intermedio en la formación de varios hidroxioxidos y óxidos de hierro (Feitknecht, 1959). Puesto que este material es rápidamente oxidado por el oxígeno atmosférico, no se puede comprobar la composición cristalográfica o química en detalle. Ya hemos comentado que el Fe(OH)_2 amorfo inicial cambia a plaquetas al envejecer a 90°C durante 15 minutos.

Por otro lado, es bien conocido que el KNO_3 se reduce a amoníaco (en un medio ácido) por interacción con hidróxido ferroso (Mellor, 1935). Sin embargo (Baudisch y Bass, 1922; Baudisch y Mayer, 1920) el hidróxido ferroso, en una disolución neutra o débilmente alcalina, es incapaz de reducir nitratos a nitritos, pero la reducción puede tener lugar con la ayuda de oxígeno. Para ello basta con suponer que el hidróxido ferroso activo toma la forma

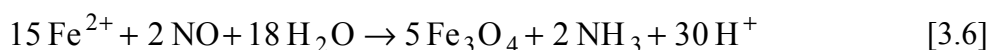
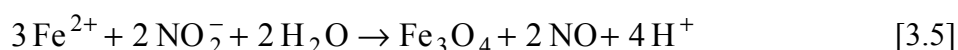
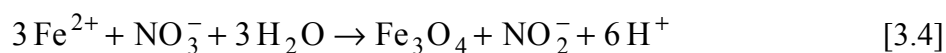


(peroxihidróxido ferroso) por absorción de oxígeno. El nitrito producido por la reducción del nitrato es reducido de nuevo a amoníaco por hidróxido ferroso hidratado. Mientras tanto, el oxígeno liberado por la reacción del peroxihidróxido ferroso con nitrato puede reaccionar de nuevo con el Fe(OH)_2 . Así, una *muy pequeña cantidad de oxígeno* juega el papel de un *catalizador* en la iniciación y mantenimiento del proceso redox.

En cuanto a las reacciones químicas que conducen al cambio del estado de oxidación inferior al superior del hierro (paso de Fe(II) a Fe(III)), Sugimoto y Matijevic proponen varias reacciones redox posibles, que incluyen los pasos intermedios, resumen de la oxidación del Fe(OH)_2 en ausencia de aire (ausencia de oxígeno, O_2) para formar magnetita por interacciones con NO_3^- (NO_2^- y NO), a saber:



Las reacciones correspondientes de oxidación de los iones Fe^{2+} que hay en disolución (el exceso de hierro que no se encuentra en forma de Fe(OH)_2) para formar magnetita son:



Como puede deducirse de las ecuaciones anteriores, el pH se mantiene sin cambios o aumenta en el proceso que involucra al $\text{Fe}(\text{OH})_2$, pero siempre disminuye en las reacciones con especies soluto $\text{Fe}(\text{II})$. Esta tendencia debería ser cierta incluso si se considera el complejo hidrolizado $\text{Fe}(\text{OH})^+$ en lugar de Fe^{2+} .

Por tanto, la sal de KNO_3 es el compuesto que *controla inicialmente la reacción de oxidación-reducción*, porque si se agota, no habrá quien se reduzca en la reacción redox (salvo los subproductos NO_2^- y NO , que provienen ya de una primera reducción del NO_3^- y el NO_2^- respectivamente).

Para terminar la discusión, haremos unos comentarios acerca del *efecto de la presencia de KNO_3 y aire* en los experimentos. La precipitación simultánea de Fe_3O_4 y $\text{FeO}(\text{OH})$ se debe obviamente a un fuerte medio oxidante. El fenómeno curioso de que dos sistemas de tamaño razonablemente uniforme pero composición y morfología completamente diferentes se puedan generar en el mismo entorno vuelve a indicar la complejidad de los procesos involucrados. Schwertmann y Fischer (1966) demostraron que bajo ciertas condiciones, la hematites (Fe_2O_3) y la goethita cristalizan a partir de hidróxido de hierro(III) amorfo. Aparentemente, la goethita se genera a partir del gel de hidróxido férrico disuelto, mientras que la hematites se produce por deshidroxilación. De este modo, todos los factores que previenen la disolución del gel también disminuyen la fracción de $\text{FeO}(\text{OH})$ en los sólidos recristalizados, excepto en medios fuertemente alcalinos, donde la magnetita se forma rápida y exclusivamente.

Por tanto, los procesos de precipitación y recristalización que involucran a la magnetita y a los hidroxíóxidos férricos son muy sensibles a las condiciones experimentales específicas. Esto se debe en parte a la extrema hidrolizabilidad del ión férrico, particularmente a altas temperaturas, y a una variedad de complejos de este catión con diferentes aniones, tal y como hemos indicado en los párrafos anteriores.

iii) Limpieza de la suspensión y separación de las partículas no deseadas:

Tanto la eliminación de los iones no deseados producto de la síntesis como la separación de las partículas de magnetita y de goethita, se realizan al mismo tiempo. La técnica consiste en la repetición sucesiva de las siguientes operaciones: agitación manual de la suspensión, redispersión en un baño de ultrasonidos (Ultrasons, J. P. Selecta, S. A., España), sedimentación sobre un imán permanente, extracción del sobrenadante y sustitución con agua. El control de la limpieza de la suspensión lo llevamos a cabo midiendo la conductividad del sobrenadante con un conductímetro digital (Conductimeter 525, Crison). Las suspensiones se consideraron “limpias” cuando la conductividad del sobrenadante fue de $\sim 2 \mu\text{S/cm}$ y no había otros sólidos en la suspensión que magnetita. Por otro lado, la separación de partículas se hace comprobable visualmente cuando el sobrenadante es de color amarillo anaranjado (o amarillo verdoso). Los volúmenes de suspensión que manejamos en la limpieza fueron de 250 ml a 1000 ml. El tiempo de sedimentación de las partículas depende del volumen de la suspensión y de la potencia del imán empleado, pero hemos comprobado que no es recomendable aumentar demasiado el ritmo de limpieza, puesto que en tal caso, no sólo extraemos la goethita, sino también las partículas de magnetita más pequeñas, que tardan más tiempo en sedimentar. Además, con un ritmo de limpieza muy elevado las partículas no tienen tiempo de liberar los iones adheridos a su superficie. El número de ciclos de limpieza necesarios para cada suspensión fue de 15 para las partículas mayores y 35 para las menores (aproximadamente 3.5 veces más cantidad de partículas).

iv) Secado y almacenamiento de las partículas:

Comprobamos, en diversos ensayos, que las partículas de magnetita (de color negro) así como las de goethita (de color dorado) son fácilmente almacenables y estables si se secan, por lo que este fue el último paso de la preparación. El secado se realizó en una estufa de vacío (Vacuo-Temp, J. P. Selecta, España) ayudada con una bomba de vacío (Aspirator A-3S, Eyela, Tokyo Rikakikai Co., Ltd.), a 60°C , y con un vacío de 60 cm de Hg; posteriormente, se usó el horno de convección, no superando en ningún caso los 70°C de temperatura. El almacenamiento

final se llevó a cabo en tubos secos de polietileno que fueron guardados en un desecador hasta el uso posterior de su contenido.

3.2.2. Caracterización física: forma y tamaño.

Ya hemos discutido anteriormente tanto la forma esperada de las partículas como su tamaño. En este apartado, mostramos en las Figuras 3.1a-c, fotografías obtenidas por microscopía electrónica de transmisión (microscopio electrónico de transmisión Zeiss EM 902, Alemania, del Centro de Instrumentación Científica de la UGR) después de la limpieza y separación de las mismas. Las partículas son, respectivamente, magnetita de tamaño aproximado 0.5 μm , goethita procedente de la síntesis de las partículas anteriores, y magnetita de tamaño aproximado de 0.2 μm .

Podemos apreciar cómo existe cierta polidispersión de tamaños en la magnetita más pequeña (Fig. 3.1c). Además, tal y como nos proponíamos, la forma de las partículas de magnetita es aproximadamente esférica, aunque son realmente poliedros con aristas redondeadas de tamaño (diámetro medio) inferior a 250 nm. Tenemos que insistir en la gran dificultad para obtener partículas de tamaño muy pequeño y una esfericidad perfecta. Por otro lado, las partículas de goethita son aciculares, y su tamaño aproximadamente igual a 1 μm , aunque este no es tan uniforme como el de la magnetita.

La estadística de tamaños sólo se ha realizado con la muestra de magnetita de menor tamaño, que es de la que fabricamos mayor cantidad, con objeto de llevar a cabo, posteriormente, los demás experimentos realizados para este trabajo. La magnetita coloidal de mayor tamaño se sintetizó únicamente como muestra orientativa de los posibles resultados de cada experimento, pues no disponíamos de resultados propios previos con este material.

Para el cálculo de la distribución estadística de tamaños, se ha desarrollado, en colaboración con el grupo de investigación de Procesamiento de Imágenes de nuestro

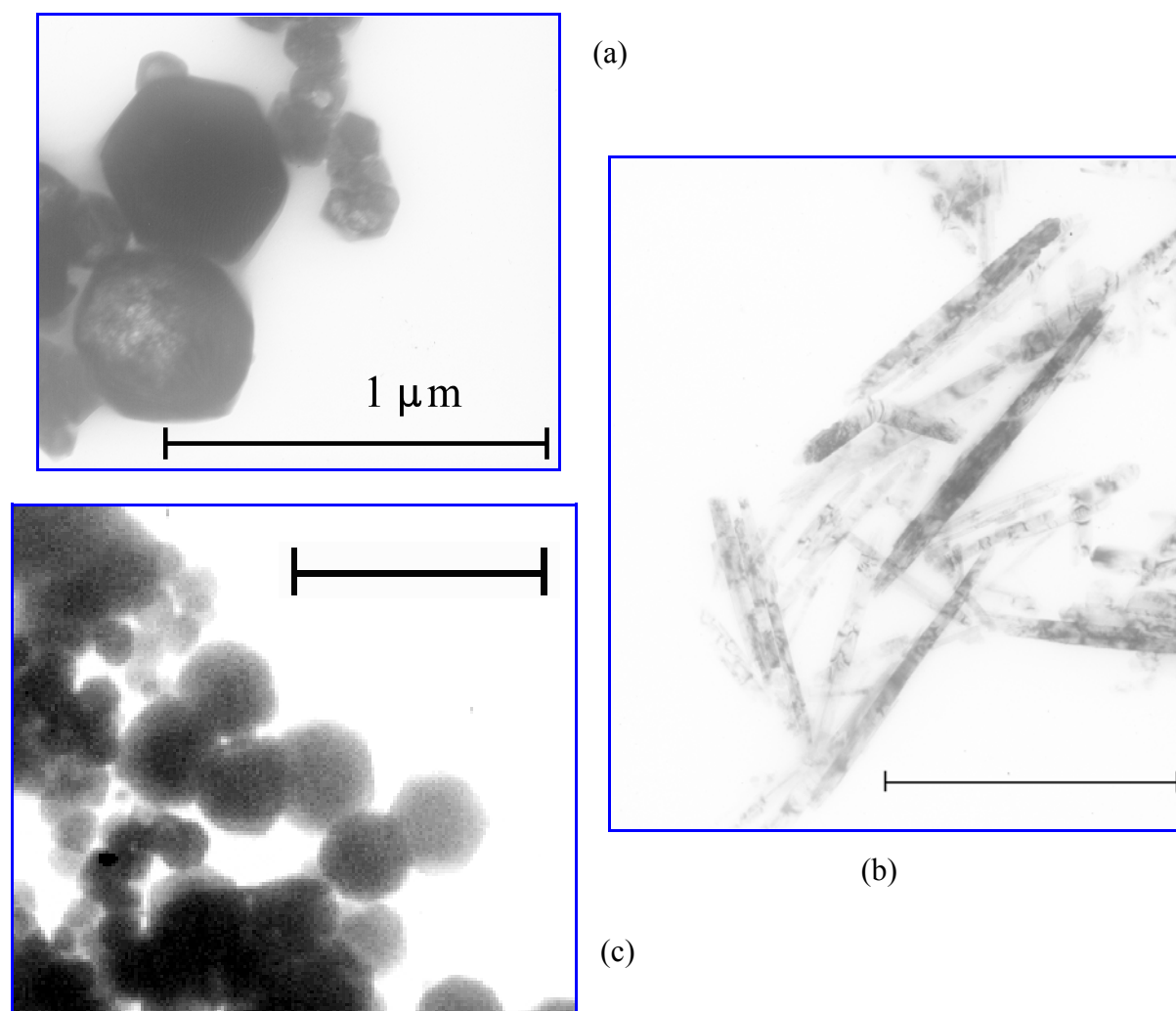


Figura 3.1: Microfotografías electrónicas de transmisión de: a) magnetita de tamaño próximo a $0.5\ \mu\text{m}$; b) goethita procedente de la síntesis de la anterior; c) magnetita de tamaño aproximado de $0.2\ \mu\text{m}$. Longitudes de las barras: a) y b) $1\ \mu\text{m}$; c) $0.5\ \mu\text{m}$.

Departamento, un programa de ordenador que hemos llamado *BorIrec* (Programa *BorIrec.exe*) que, desde la fecha de su nacimiento en 1998, hasta hoy día, ha seguido una evolución que nos permite afirmar, ahora que se ha superado su etapa preliminar, que es capaz de proporcionar resultados suficientemente satisfactorios y de un modo casi automático, sobre la forma y tamaño de los diversos objetos presentes en una imagen digital (Gómez-Lopera y cols., 1999). Dicho programa se basa en la aplicación del concepto de entropía de J. E. Shannon a medidas de divergencia (Jain, 1986; Lin, 1991), problemas de segmentación y detección de bordes en imágenes digitales (Atae-Allah y cols., 1997; Barranco-López y cols., 1995) y modelos

deformables paramétricamente (Staib y Duncan, 1992). El poder de discriminación del programa casi no se ve afectado por la contaminación con ruido de la imagen, y no es estrictamente necesario que todos los objetos presentes en la misma tengan idéntica forma geométrica, aunque sí es cierto que la detección es más rápida cuando la poseen. En la versión actual del programa se está mejorando la respuesta del mismo frente a estos inconvenientes así como el parámetro fundamental (que es la velocidad de procesamiento del algoritmo), la etapa de reconocimiento automático de las formas y tamaños de los objetos y el tratamiento de imágenes “sencillas” en el sentido de que posean alguna característica, conocida a priori, simplificadora de los cálculos.

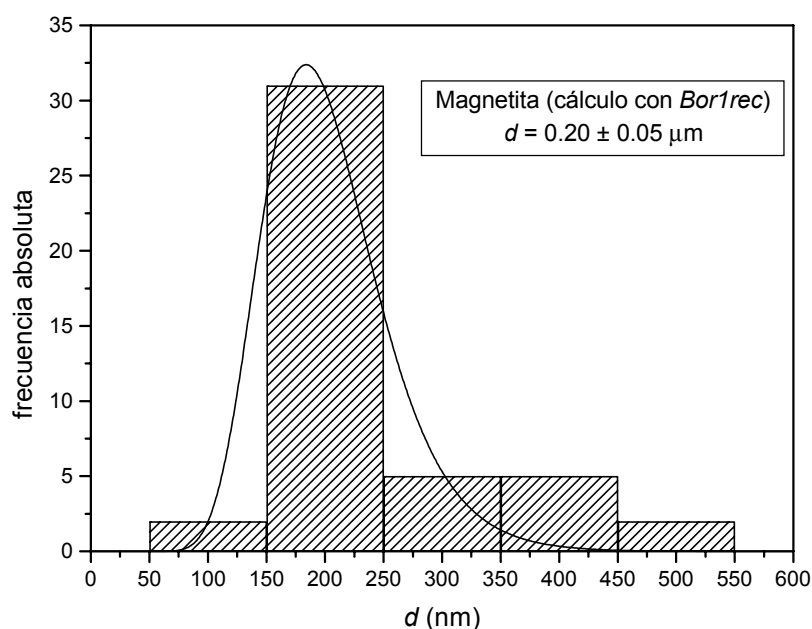


Figura 3.2: Histograma de la distribución estadística de tamaños de la magnetita de menor diámetro, obtenido con el programa *Bor1rec*, y distribución normal logarítmica de ajuste a los datos.

En la Figura 3.2 presentamos el histograma estadístico de tamaños (diámetros de las partículas), obtenido a partir de los primeros ensayos rutinarios con dicho programa, en diversos experimentos planteados para varias imágenes de partículas de la magnetita de menor tamaño, así como un ajuste a los datos experimentales de una función de distribución normal logarítmica. El diámetro medio de las partículas calculado a partir del ajuste es de $0.20 \pm 0.05 \mu\text{m}$,

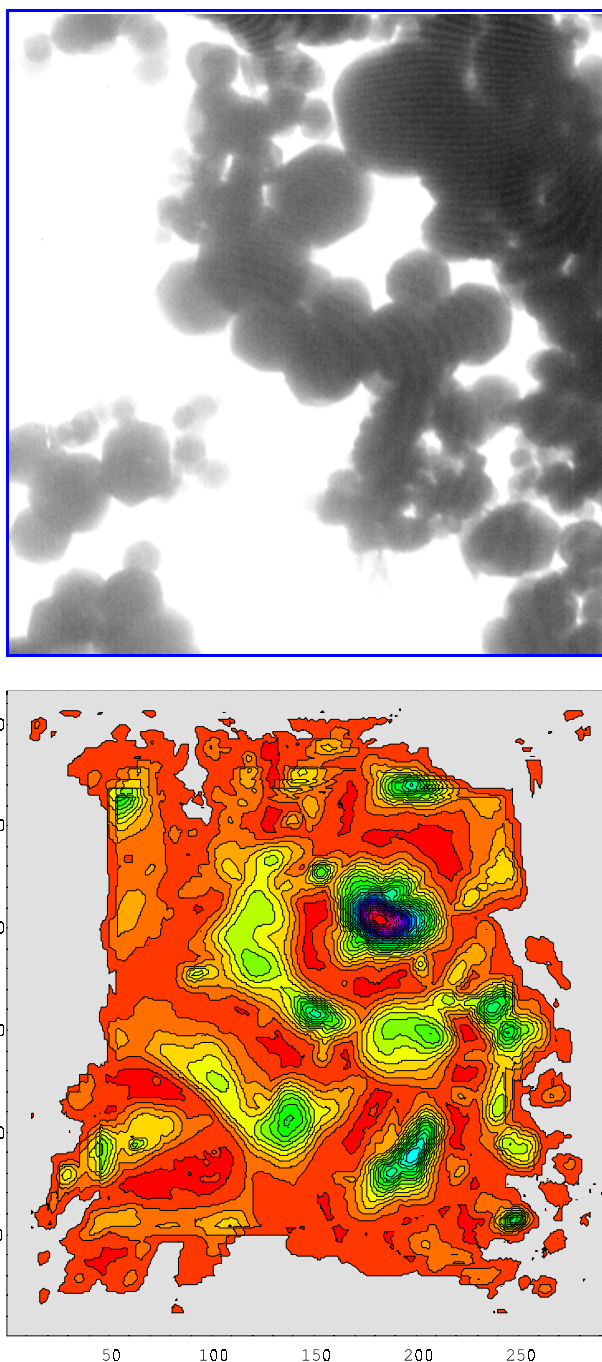


Figura 3.3: Imagen MET de las partículas de magnetita de menor tamaño y representación bidimensional de la matriz de divergencias obtenida con el programa *Bor1rec*.

confirmando que los núcleos magnéticos sintetizados se encuentran dentro del intervalo de tamaños coloidal útil en el campo de los fármacos inyectables.

Asimismo, y solamente a modo de ejemplo, mostramos en la Figura 3.3 la representación bidimensional de la matriz de divergencias de uno de dichos ensayos (abajo) realizado sobre la imagen real que la acompaña (arriba). Puede apreciarse la gran potencia del método que parece sin duda prometedor, incluso cuando, como en nuestro caso, las partículas no son completamente esféricas. Sin embargo, como veremos en seguida, todavía es susceptible de mejora, tarea que esperamos tenga continuidad en un futuro.

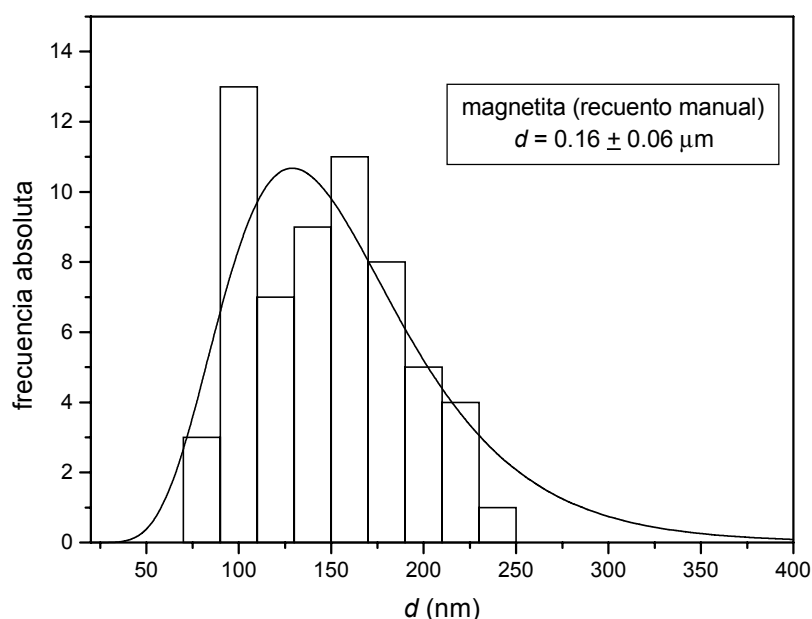


Figura 3.4: Histograma de la distribución estadística de tamaños de la magnetita de menor diámetro, obtenido mediante medidas sobre fotografías de MET, y distribución normal logarítmica de ajuste a los datos.

Un recuento manual más fino nos conduce a un histograma como el de la Figura 3.4, y un valor medio para el diámetro de las partículas de $0.16 \pm 0.06 \mu\text{m}$, calculado también a partir de un ajuste de una distribución normal logarítmica a los datos. La distribución de tamaños es razonablemente estrecha. Además, este valor del diámetro medio coincide muy bien con el calculado automáticamente por el programa *BorIrec*, indicativo de que el método de reconocimiento podrá llegar a ser muy útil para este fin.

Las discrepancias entre ambos cálculos se producen, sobre todo, para valores grandes del diámetro, donde el programa confunde, a veces, varias partículas con una sola. Para el resto de

los cálculos de la memoria tomaremos el valor $0.16 \pm 0.06 \mu\text{m}$ como el más representativo del diámetro medio de las partículas de magnetita.

3.3. Microesferas de ácido poli(DL-láctico) o poli(DL-lactida) (PLA).

3.3.1. Síntesis.

Durante los últimos años se han investigado extensamente los polímeros del ácido láctico y sus copolímeros con el ácido glicólico, para desarrollar formulaciones de liberación controlada de fármacos, ya sea de tipo implante o de tipo suspensión de partículas (Mauduit y cols., 1993a, b, c; Sah y Chien, 1995). Se ha conseguido retener temporalmente en sus matrices un gran número de fármacos que, en su mayor parte, se emplean en la terapia contra el cáncer, la terapia hormonal e incluso la anestesia, aspectos todos absolutamente actuales en medicina y farmacología. Esto justifica el uso casi obligado de los mismos cuando se pretende proponer sistemas nuevos de lucha contra el cáncer, además del hecho ya mencionado de ser materiales biodegradables.

La mayor parte de tales sistemas se componen, de una u otra manera, de microesferas (o liposomas) de polímero, que encierran en su interior el fármaco deseado (Aso y cols. 1994; Llovet y cols. 1995; Mauduit y cols., 1993a, b, c; Okada y cols., 1994; Radwan, 1995; Sah y Chien, 1995; Soriano y cols., 1995). Los métodos de obtención de las microesferas (de tamaño coloidal) varían ligeramente de unos autores a otros, pero la gran mayoría se basa en la técnica de la **doble emulsión (w/o)/w**. Dicha técnica consiste en la formación de una primera emulsión de disolución acuosa de fármaco en una disolución orgánica del polímero de interés (w/o, emulsión de agua en aceite) y posteriormente, en la formación de una segunda emulsión de la anterior en una disolución acuosa de un surfactante adecuado ((w/o)/w, emulsión de (agua en aceite) en agua) (Figura 3.5). El siguiente paso de la síntesis consiste en la evaporación del disolvente orgánico -generalmente diclorometano o triclorometano- del que nos hemos asegurado que su punto de ebullición es bastante inferior al del agua. Como es de esperar, el último paso

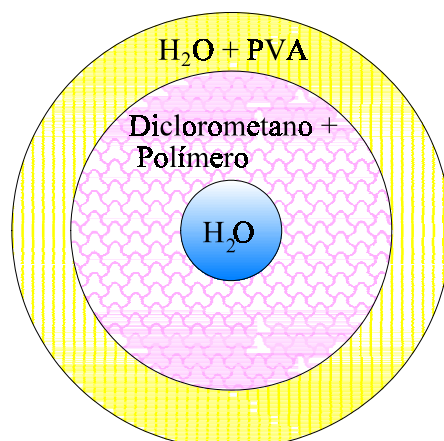


Figura 3.5: Esquema de la síntesis de las microesferas de polímero. Técnica de la doble emulsión.

del proceso de síntesis será el de limpiar el sistema de agentes no deseados provenientes del proceso de síntesis, iones y, principalmente, el surfactante. Ha de añadirse que ésta no es la única manera de obtener partículas coloidales de polímero, y que la técnica de emulsión simple de aceite en agua permite conseguir perlas de polímero, si bien de mayor tamaño (ver Yamakawa y cols., 1992).

A partir de las técnicas de síntesis desarrolladas por diversos autores (Aso y cols. 1994; Llovet y cols. 1995; Mauduit y cols., 1993a,b,c; Okada y cols., 1994; Radwan, 1995; Sah y Chien, 1995; Soriano y cols., 1995) hemos puesto a punto un procedimiento que detallamos a continuación. Antes de disponer de la receta de síntesis definitiva, realizamos diversos ensayos variando tanto las concentraciones de las diversas disoluciones como las cantidades relativas de las disoluciones madre de cada suspensión. Igualmente, utilizamos en estos ensayos previos, como surfactante, además del polivinilalcohol (el usado finalmente) el dodecil sulfato sódico, muy conocido y ampliamente utilizado en la tecnología de interfases. El resultado de nuestra síntesis, tal y como veremos más adelante, difiere en el tamaño de las microesferas, que comparadas con las obtenidas por otros autores, son mucho más pequeñas, no superando nuestras partículas las 5 micras de tamaño. Otras vías de preparación (véase Soriano y cols., 1995) permiten obtener esferas de hasta 30 micras, tamaño demasiado grande para los estudios

electrocinéticos y superficiales que nos proponemos.

Proceso de síntesis de microesferas de poli(DL-lactida) (PLA)

i) *Formación de la primera emulsión (w/o)*: en primer lugar, formamos una disolución de poli(DL-lactida) (poly(DL-lactide), Sigma-Aldrich Química S. A., España) al 1.5% en peso/volumen (0.6 g en 40 ml), en diclorometano (diclorometano estabilizado con amileno, químicamente puro, Panreac Química S.A., España). El poli(DL-lactida) tiene la denominación de catálogo LACTEL BP-0500, con un peso molecular promedio de 106 000 dalton, y una viscosidad inherente 0.66 dl/g; su aspecto visual es transparente, indicativo de que es un polímero poco o nada cristalino, lo que lo convierte en un material más fácilmente degradable, como ya indicamos en el Capítulo 2. Completamos la disolución ayudándonos de un baño de ultrasonidos. Seguidamente, le añadimos 20 ml de agua de calidad Milli-Q (Milli-Q Academic, Millipore, Francia) y agitamos la mezcla, durante unos segundos (depende del volumen empleado), con un homogeneizador (Dix 900, Heidolph, Alemania) a 14 000 rpm, para formar la primera emulsión (w/o) (agua en aceite). La relación de volúmenes de esta primera emulsión es, pues, de 1:2. Visualmente podemos saber si la emulsión se ha formado porque adquiere un color blanco, ligeramente transparente.

ii) *Formación de la segunda emulsión ((w/o)/w)*: el segundo paso de la síntesis consiste en la formación de la segunda emulsión. Para ello, preparamos primero una disolución al 1% p/v de alcohol polivinílico (PVA, $[-CH_2CH(OH)-]_n$, hidrolizado en más del 99%, peso molecular medio 89 000–98 000, Aldrich, USA) en agua (2.5 g en 250 ml) y la enfriamos en el congelador hasta 5°C de temperatura. Quizás sea interesante que digamos aquí que para disolver el PVA es necesario calentar el agua hasta la ebullición y mantenerla así durante unos segundos. También debemos comentar que no se produjo la precipitación del PVA a pesar de que el enfriamiento lo realizamos con bastante rapidez. Por otro lado, la disolución de PVA se enfría hasta una temperatura de 5°C para que en la homogeneización no se forme un exceso de espuma que se salga del recipiente. Esta disolución es totalmente transparente. A continuación, le añadimos la

primera emulsión y volvemos a homogeneizar la mezcla, durante unos segundos, a 14 000 rpm, para formar la segunda emulsión ((w/o)/w) ((agua en aceite) en agua). La relación de volúmenes de esta segunda emulsión es de 1:4 aproximadamente, y su aspecto es blanco lechoso opaco.

iii) Evaporación del disolvente orgánico; formación de las microesferas: vertimos la emulsión final en un recipiente de cuello ancho y la agitamos con un agitador magnético a 900 rpm y temperatura de laboratorio, durante 2 horas aproximadamente, hasta que no se apreciaba presencia del disolvente, por otra parte muy volátil. El tiempo de evaporación depende claramente del volumen de la emulsión y la temperatura a la que se realiza el ensayo. En nuestro caso la temperatura es la de laboratorio.

iv) Limpieza de las partículas; eliminación de iones no deseados y del surfactante (PVA): se lleva a cabo en dos pasos: en primer lugar, filtrado en una célula de filtración (UHP-76, MFS, Japón, usando membranas Whatman de 0.2 μm de poro); en segundo lugar, se realizaron sucesivos ciclos de centrifugado a alta velocidad (centrífuga Centrikon T-124, Kontron Instruments, Italia, 12 000 rpm durante 10 min) y redispersión en agua Milli-Q. El control de limpieza de la suspensión se realizó mediante dos métodos: midiendo la conductividad del sobrenadante (la consideramos limpia en este sentido cuando la conductividad bajó a $\sim 2 \mu\text{S/cm}$), y mediante determinaciones de la tensión superficial del mismo usando la técnica de la gota pendiente (Kerkeb, 1991) con un goniómetro Ramé-Hart 100-00 (USA). Justificamos el hecho de utilizar las dos técnicas como control de la limpieza porque el surfactante empleado (PVA) es no iónico (Lieberman y cols., 1989), de modo que con sólo las medidas de conductividad no sabemos si la suspensión está ya libre o no de PVA. Finalmente, se dio por concluido el proceso de limpieza cuando la tensión superficial estaba próxima al valor del agua.

En este caso no secamos la suspensión a 60°C, sino que lo hicimos a temperatura de laboratorio, ya que comprobamos que si se secan las microesferas durante 1 hora a 50°C de temperatura, éstas cambian su aspecto por el de plástico transparente del polímero cuando viene de fábrica (para más detalles véase el Capítulo 6). En realidad, lo que ocurre es que al calentar

dicho material a esa temperatura, el polímero no llega a fundir pero sí se reblandece tanto que las partículas se adhieren entre sí, al estar a una temperatura próxima a T_g . También hemos comprobado que si se seca antes de eliminar completamente el surfactante, las partículas no pueden utilizarse en el estudio propuesto, ya que adquieren el aspecto de películas plásticas, imposibles de redispersar, incluso usando un desintegrador ultrasónico de alta potencia. Al igual que con la magnetita, el PLA se almacenó hasta su utilización en tubos secos de polietileno, que se guardaron en un desecador.

3.3.2. Caracterización física: forma y tamaño.

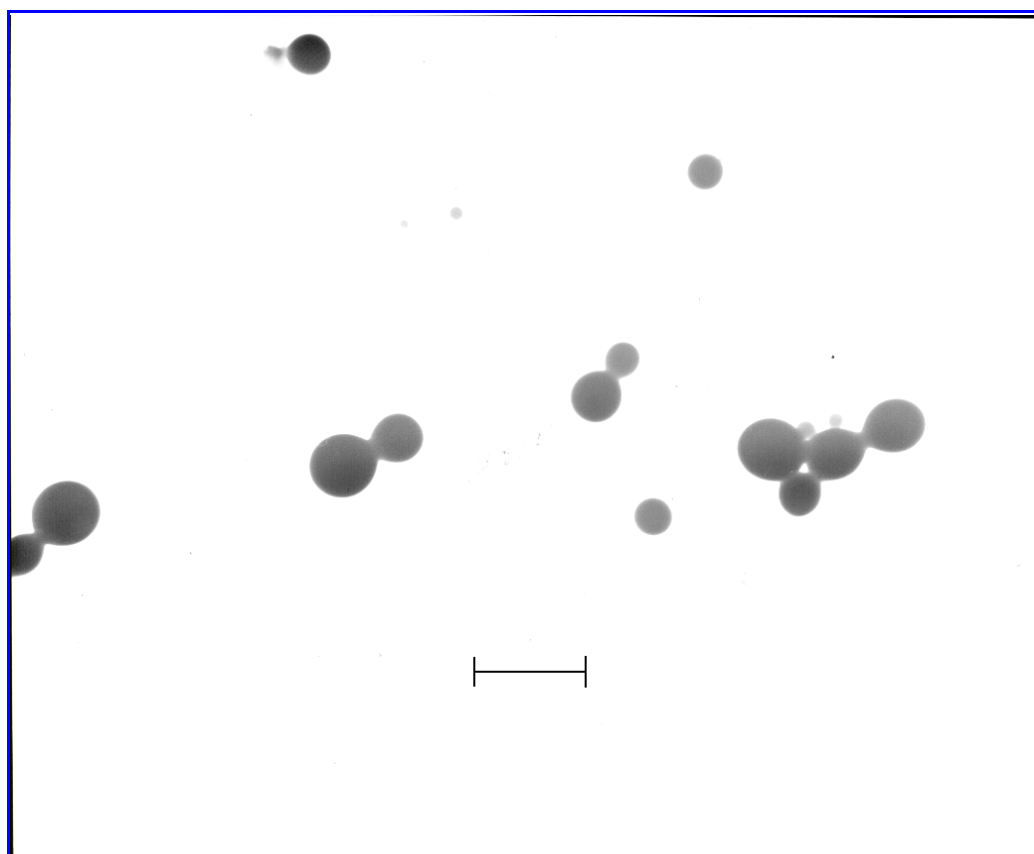


Figura 3.6: Microfotografía electrónica de transmisión de las microesferas de PLA. Longitud de la barra: 4 μm .

De nuevo, usamos la observación directa en el microscopio electrónico de transmisión.

En la Figura 3.6 presentamos una de las microfotografías obtenidas con dicha técnica, una vez estuvo limpia la suspensión. Como se puede observar, se trata de esferas casi perfectas, relativamente polidispersas, y de tamaño no superior a $5\text{ }\mu\text{m}$.

La estadística de tamaños se ha realizado también con ayuda de nuestro programa *Bor1rec*. En la Fig. 3.7 presentamos el histograma estadístico y el diámetro medio obtenido a partir de ajuste de una distribución normal logarítmica a los datos, cuyo valor es $1.7 \pm 0.5\text{ }\mu\text{m}$.

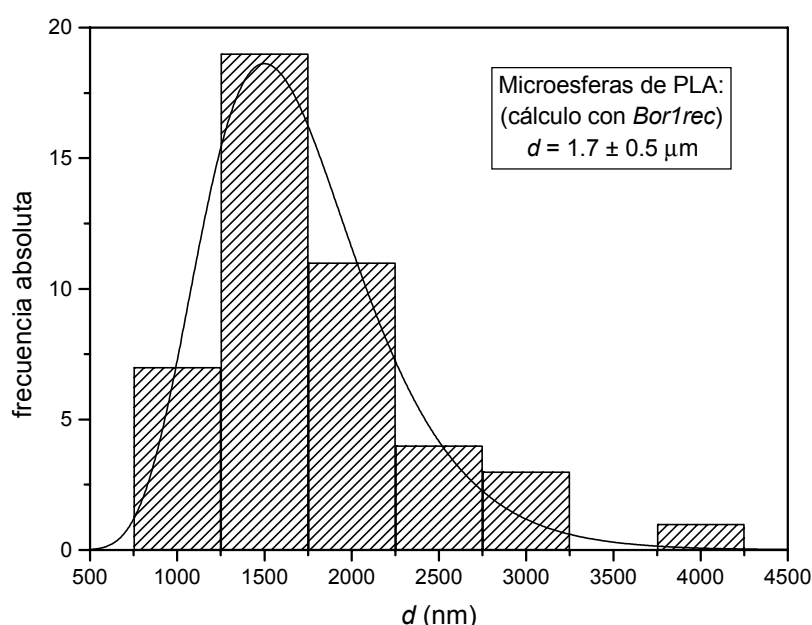


Figura 3.7: Histograma de la distribución estadística de tamaños de las microesferas de PLA, obtenido con *Bor1rec*, y distribución normal logarítmica de ajuste a los datos.

Igual que en el apartado anterior, se muestra (Figura 3.8) la representación bidimensional de la matriz de divergencias de uno de los ensayos con *Bor1rec*, junto con la imagen real que sirvió para el cálculo. En este caso la detección ha sido excelente, como era de esperar, dada la casi perfecta esfericidad de las partículas. Además, el cálculo manual del diámetro de las partículas coincide a la perfección con el obtenido automáticamente con el programa. Por tanto, en lo que sigue, tomaremos como diámetro medio del coloide PLA, el anterior valor. Por último, digamos que, aunque estas partículas son sensiblemente mayores que las de magnetita, su tamaño no es

un impedimento para nuestros propósitos, como se podrá comprobar en adelante.

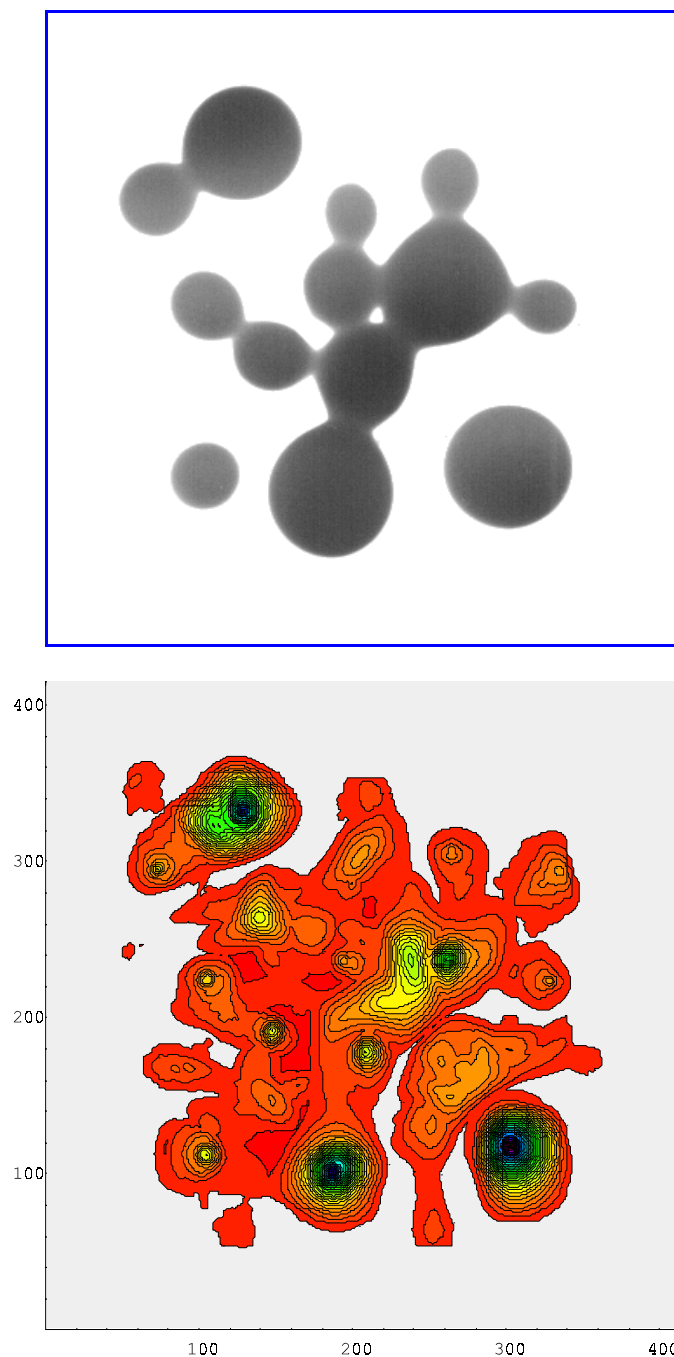


Figura 3.8: Imagen MET de las microesferas de PLA y representación bidimensional de la matriz de divergencias obtenida con el programa *Bor1rec*.

3.4. Partículas compuestas magnetita/PLA.

3.4.1. Síntesis.

La fabricación de partículas (o liposomas) en cuyo interior hay una cierta cantidad de magnetita ha recibido considerable atención por parte de diversos investigadores. Autores como Ugelstad y cols. (1983) consiguieron obtener partículas macroporosas en cuyo interior hay una cierta cantidad de magnetita (35%), con aplicaciones en cromatografía; otros, como Menager y Cabuil (1994, 1995) fabrican vesículas con un 10% de partículas magnéticas en su interior; estos últimos, incluso llevan a cabo la síntesis por la técnica de la doble emulsión. Sin embargo, el objetivo perseguido por estos autores es disponer de una cierta cantidad de material magnético en el interior de las partículas, por lo que su tamaño es del orden de los nanómetros y, por tanto, demasiado pequeñas para el objetivo último del trabajo que aquí presentamos.

El método de síntesis que proponemos (véase Gómez-Lopera y cols., 2001), es el mismo que hemos utilizado para la síntesis de las microesferas, pero con una ligera modificación, a saber, en lugar de emplear simplemente agua en la obtención de la primera emulsión, utilizaremos una suspensión de partículas de magnetita, suficientemente concentrada. Como en el caso de las microesferas de PLA, se ensayaron diversas proporciones o cantidades iniciales de polímero y de magnetita, así como diferentes volúmenes de la disolución y la suspensión respectivas, hasta que se obtuvo una técnica reproducible y próxima a nuestros objetivos. Pese a que todavía es mejorable, los resultados obtenidos son suficientemente satisfactorios.

En los próximos párrafos presentamos el esquema de trabajo óptimo (hasta el momento), paso por paso, para esta síntesis.

Proceso de síntesis de partículas compuestas de un núcleo de magnetita y un recubrimiento de poli(DL-lactida)

i) *Formación de la primera emulsión (dispersión-w/o)*: al igual que en la síntesis de las microesferas, preparamos, en primer lugar, una disolución de poli(DL-lactida), esta vez al 5% en peso/volumen (0.2 g en 4 ml), en diclorometano. Completamos la disolución ayudándonos de un baño de ultrasonidos. Seguidamente, añadimos una suspensión al 20% p/v, de magnetita de menor tamaño en agua (0.2 g en 1 ml) que redispersamos previamente en el baño de ultrasonidos. Entonces, a diferencia de la síntesis de las microesferas, formamos la primera emulsión (d-w/o) (dispersión acuosa en aceite) tratando en primer lugar la mezcla durante un minuto con el desintegrador ultrasónico (Branson Sonifier 450, USA), a media potencia, y después se homogeneizó la mezcla a 14 000 rpm, según se ha descrito anteriormente. Esta modificación se basa en que con los ultrasonidos se consigue que la superficie del polímero sea más uniforme que con el homogeneizador (Soriano y cols., 1995). La relación de volúmenes de esta primera emulsión es de 1:4. Nótese también que se aumentó la relación de volúmenes de la primera emulsión. Esto fue así porque pretendíamos que el recubrimiento de los núcleos magnéticos fuese de un grosor suficiente y que cada partícula tuviese su recubrimiento, en lugar de formarse aglomerados de más de una partícula. Visualmente podemos saber si la emulsión se ha formado porque no se observarán las dos fases (agua y diclorometano) que en un principio aparecen bien diferenciadas, porque son inmiscibles y tienen distinta densidad (el diclorometano es más denso que el agua). El aspecto de esta emulsión-suspensión es algo espumoso y de color negro.

ii) *Formación de la segunda emulsión ((d-w/o)/w)*: el segundo paso de la síntesis consiste en la formación de la segunda emulsión. Para ello, enfriamos en el congelador hasta 5°C una disolución al 1% p/v de alcohol polivinílico en agua. A continuación, le añadimos la primera emulsión-suspensión y agitamos la mezcla con el homogeneizador, durante unos segundos, a 14 000 rpm, para formar la segunda emulsión ((d-w/o)/w) ((dispersión acuosa en aceite) en agua). La relación de volúmenes de esta segunda emulsión-suspensión es de 1:20 aproximadamente.

iii) Evaporación del disolvente orgánico; formación de las partículas compuestas: vertimos, igual que con las microesferas, la emulsión-suspensión final en un recipiente de cuello ancho y la agitamos con un agitador magnético a 900 rpm y temperatura de laboratorio, durante 1 hora aproximadamente, hasta que no se apreciaba presencia del disolvente (el tiempo de agitación depende de la cantidad sintetizada). Es fundamental que la velocidad de giro sea suficiente para que las partículas no se adhieran al imán empleado en la agitación.

iv) Limpieza de las partículas: eliminación de iones no deseados y del surfactante (PVA): con las partículas mixtas se utilizó el proceso de limpieza descrito para los núcleos de magnetita, consistente en diversos ciclos de sedimentación en presencia de un campo magnético, extracción del sobrenadante y nueva redispersión en agua Milli-Q. El control de la limpieza de la suspensión se llevó a cabo de la misma manera que para las microesferas, esto es, midiendo la conductividad y la tensión superficial al sobrenadante. Los criterios de limpieza fueron los mismos. El número de ciclos de limpieza fue inferior, comparado con el de la síntesis de los núcleos, porque el número de partículas es menor, y además, en este caso no era necesario separar las partículas finales de otras obtenidas como subproducto y no deseadas. Después de 30 ciclos aproximadamente, la conductividad y la tensión superficial del sobrenadante indicaban que la suspensión estaba limpia.

v) Secado y almacenamiento de las partículas: al igual que hicimos con los otros dos coloides, decidimos secar las muestras para su almacenamiento, una vez comprobado que las partículas ya secas, cuyo aspecto final es plástico (negro), se podían volver a redispersar utilizando simplemente el baño de ultrasonidos. El secado se realizó del mismo modo que con las microesferas, ayudándonos con una estufa de vacío (60 cm de Hg de vacío) y un horno de convección, a temperatura ambiente (por los motivos expuestos para las microesferas).

3.4.2. Caracterización física: forma y tamaño.

La forma de estas partículas no debe de cambiar mucho con respecto a la de los núcleos salvo, quizás, la de una suavización de su superficie. En cuanto a su tamaño, tampoco debe de haber cambiado sustancialmente pues, a partir de un sencillo cálculo, se puede comprobar que,

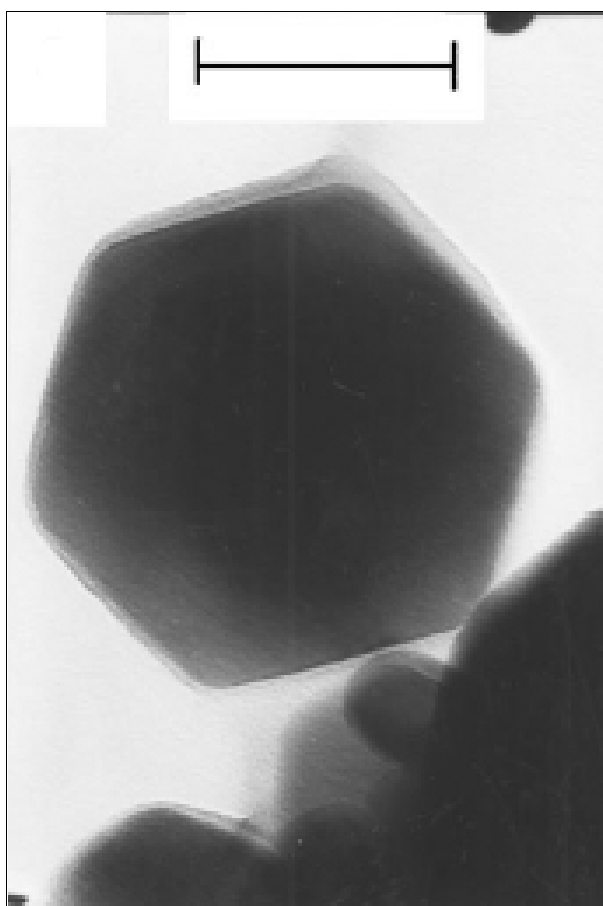


Figura 3.9: Microfotografía electrónica de transmisión de las partículas recubiertas. Longitud de la barra: 100 nm.

en el caso ideal (recubrimiento perfecto y ninguna pérdida de material -sobre todo polímero- durante la síntesis) el recubrimiento deberá tener un espesor del orden de la mitad del radio de los núcleos. En realidad, como veremos a continuación, no se obtiene tanto grosor en el recubrimiento porque gran parte del polímero se pierde durante el proceso de síntesis, al quedarse adherido a los diversos utensilios y recipientes. La observación en el microscopio electrónico de

transmisión, que presentamos en las Figuras 3.9 y 3.10, permite ver claramente el recubrimiento. La confirmación definitiva de que éste se ha producido vendrá a través del estudio XPS o EDX.

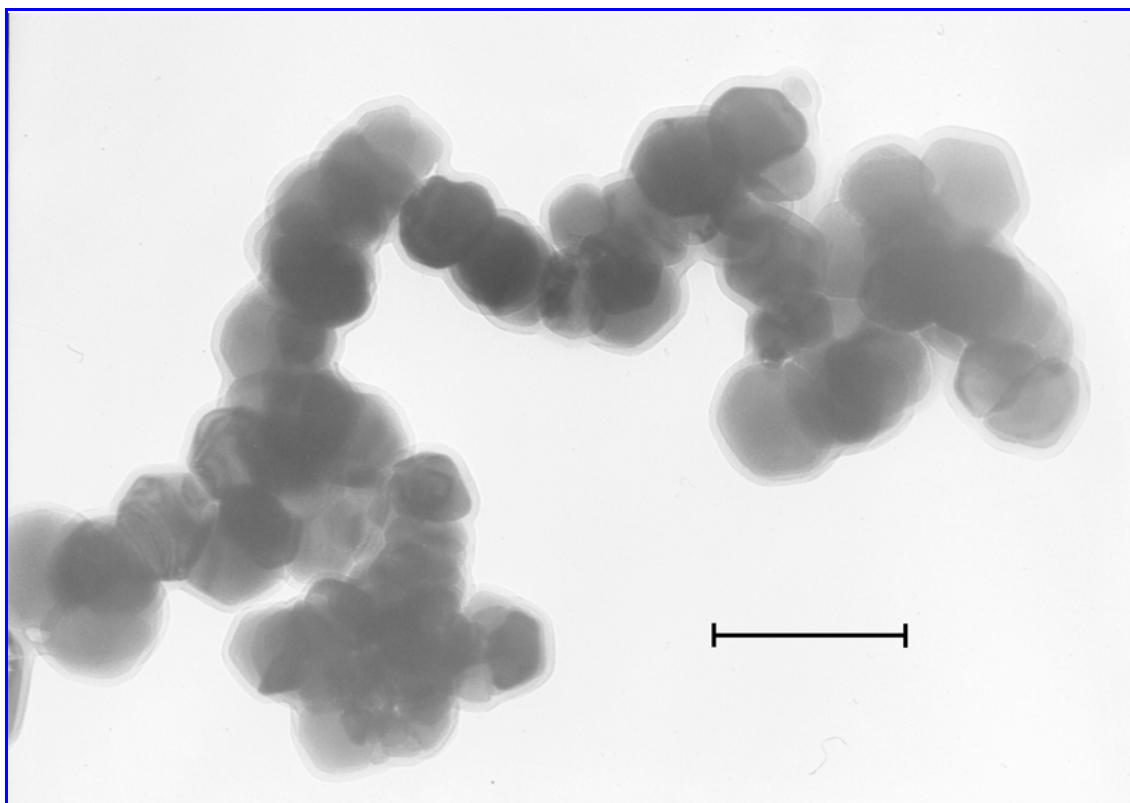


Figura 3.10: Imagen MET de las partículas compuestas. Longitud de la barra: 250 nm.

El histograma de diámetros de estas partículas, obtenido manualmente, se presenta en la Figura 3.11. El valor medio del diámetro, calculado a partir de un ajuste a los datos de una distribución normal logarítmica, es de $0.18 \pm 0.05 \mu\text{m}$. Como antes, la distribución de tamaños es razonablemente estrecha. Las imágenes muestran que las partículas de magnetita están recubiertas por una capa de polímero de espesor medio $\sim 14 \text{ nm}$. Por otro lado, la fácil agregación de las partículas de magnetita parece dificultar la formación de unidades individuales de magnetita recubierta de PLA, y parece más probable que una capa simple de PLA encierre a más de una partícula. Sin embargo, en la Fig. 3.9, se puede observar claramente un núcleo solo de magnetita (véase también Gómez-Lopera y cols., 2001).

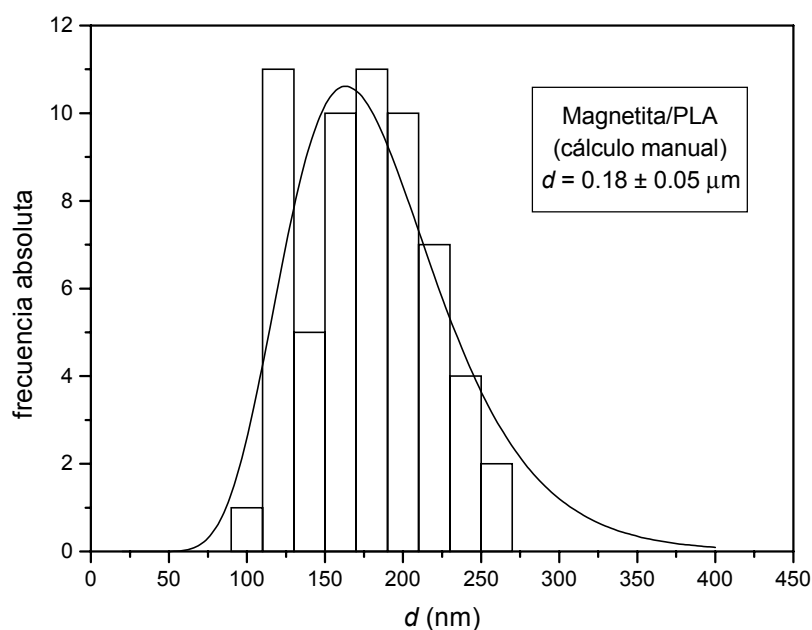


Figura 3.11: Histograma de la distribución estadística de tamaños de las partículas compuestas, obtenido mediante medidas sobre fotografías de MET, y distribución normal logarítmica de ajuste a los datos.

3.5. Caracterización de las partículas sintetizadas.

3.5.1. Caracterización física: superficie específica.

La geometría de los coloides se puede completar con la determinación de su área superficial. Este valor se obtuvo mediante la técnica de adsorción de nitrógeno en multipuntos B.E.T., con un Quantasorb Jr. (Quantachrome, USA). Para ello se estudia la adsorción sobre la muestra del gas N_2 (gas adsorbato), mezclado con He (gas portador) en tres concentraciones distintas (10, 20 y 30% en peso). La adsorción obedece la ecuación de una isoterma B.E.T. (Adamson, 1990):

$$\frac{1}{X \left[\frac{P_0}{P} - 1 \right]} = \frac{\alpha - 1}{X_m \alpha} \frac{P}{P_0} + \frac{1}{X_m \alpha} \quad [3.7]$$

donde P es la presión parcial del nitrógeno, P_0 la presión de vapor del gas, X_m el número de moléculas de adsorbato que forman la monocapa completa por gramo de adsorbente, X el número total de moléculas adsorbidas por gramo de adsorbente y α una constante del equilibrio de adsorción. La anterior ecuación se basa en dos hipótesis: que la superficie del material adsorbente sea uniforme y no porosa, y que las moléculas del gas adsorbato se adsorban sobre la superficie en capas sucesivas, completas o no, en equilibrio dinámico entre sí y con las moléculas no adsorbidas.

Usando la ecuación [3.7] se puede obtener la superficie específica determinando experimentalmente X_m a partir de la pendiente y la ordenada en el origen de la recta $P/X(P_0 - P)$ frente a P/P_0 . En la Tabla 3.1 mostramos los resultados obtenidos para los coloides magnetita, magnetita/PLA y PLA. Como puede verse, el polímero y las partículas compuestas tienen aproximadamente la misma superficie específica, de valor cuatro veces inferior a la de la

Tabla 3.1: Superficies específicas de los coloides magnetita, magnetita/PLA y PLA.

Coloide	S_{esp} (m ² /g)
Magnetita	8.2 ± 0.3
Magnetita/PLA	2.75 ± 0.15
PLA	2.01 ± 0.22

magnetita. El pequeño tamaño de las partículas de magnetita y el hecho de que están formadas por la agregación de diminutas (de unos pocos nanómetros) partículas (Matijevic, 1985), explica que el área superficial de las partículas sea bastante alto, 8.2 m²/g, mucho mayor que la de las partículas compuestas (2.75 m²/g) y el PLA (2.01 m²/g). En efecto, podemos calcular la superficie específica ideal de los sólidos de magnetita si los consideramos como esferas perfectas de diámetro medio $d = 0.16 \mu\text{m}$ y densidad constante $\rho = 5180 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$ (Weas y cols., 1986). El valor que se obtiene por consideraciones geométricas es de $S_{\text{ideal}} = 6/(\rho d) \approx 7.2 \text{ m}^2/\text{g}$, inferior, aunque próximo, al valor experimental de 8.2 m²/g.

Por otro lado, la menor superficie específica de las partículas mixtas y de polímero puede relacionarse con la estructura menos porosa de la capa de PLA (Gómez-Lopera y cols., 2001). Si tomamos como densidad del PLA el valor $1500 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$, algo superior a la del ácido DL-láctico, que es de $1200 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$ (Weas y cols., 1986), obtenemos para el PLA una superficie específica ideal de $2.35 \text{ m}^2/\text{g}$, que concuerda muy bien con el valor experimental. Por tanto, podemos concluir que el coloide PLA es un sólido no poroso, con un valor relativamente pequeño de superficie específica, debido al tamaño de las partículas. Si admitimos que las partículas de PLA son completamente lisas y no porosas, podemos obtener el valor de la densidad de este coloide invirtiendo el cálculo anterior, pero utilizando ahora la superficie específica experimental, y obtenemos el resultado: $1760 \text{ kg}/\text{m}^3$. Un cálculo análogo para la superficie específica de las partículas mixtas, utilizando como valor para su densidad uno intermedio entre los empleados para los otros dos coloides, por ejemplo, $3000 \text{ kg}/\text{m}^3$, da como resultado $11.1 \text{ m}^2/\text{g}$, mayor de lo esperado, lo cual nos permite decir que, probablemente, algunas partículas mixtas poseen núcleos magnéticos formados por más de una partícula de magnetita.

3.5.2. Caracterización química de volumen y de superficie.

3.5.2.1. Difracción de Rayos X.

En esta etapa del trabajo, se ha estudiado la composición química de las partículas magnéticas obtenidas mediante difracción de rayos-X. Los experimentos (realizados gracias a la ayuda inestimable del Dr. Martín Ramos, del Departamento de Mineralogía y Petrología de la Universidad) se llevaron a cabo en un difractómetro de rayos-X para muestras en polvo (Philips powder diffractometer, Holanda) usando el método de Debye-Scherrer, con una longitud de onda de 1.5405 \AA (línea Cu-K_{α}). La Figura 3.12 muestra los difractogramas obtenidos para magnetita y goethita. En ambos casos se han superpuesto las líneas de los espectros patrón (International Center for Diffraction Data, Newtown Square, PA, USA). Nótese la perfecta coincidencia de estas líneas con los máximos determinados experimentalmente en el caso de la magnetita; además, el tamaño medio de grano ($\sim 300 \text{ \AA}$), sugiere una elevada cristalinidad de la

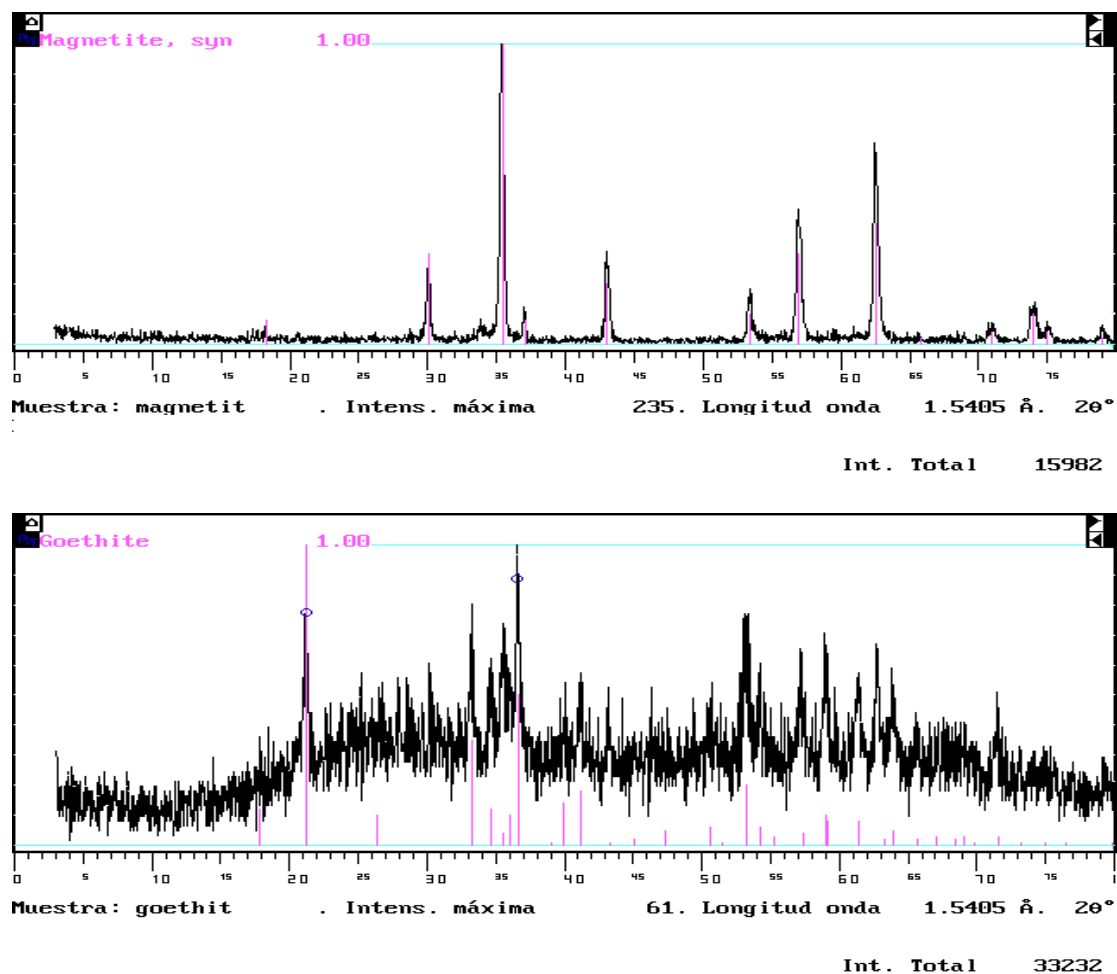


Figura 3.12: Difractogramas de rayos-X de las muestras en polvo magnetita (arriba) y goethita (abajo), con las líneas patrón ASTM superpuestas.

muestra. Por su parte, el difractograma de la goethita también coincide razonablemente con el del patrón ASTM, aunque el ruido es mayor, así como también el tamaño del fondo, hechos indicativos de su menor tamaño medio de grano (~ 190 Å), es decir, una menor cristalinidad.

En la Figura 3.13 comparamos los difractogramas de polvo de R-X de las partículas de magnetita y magnetita/PLA. Como puede verse, la presencia del polímero en las partículas mixtas disminuye la cristalinidad del compuesto, como era de esperar, ya que el polímero tiene una cristalinidad muy baja, razón por la cual este material es transparente, como ya se comentó en el Capítulo 2.

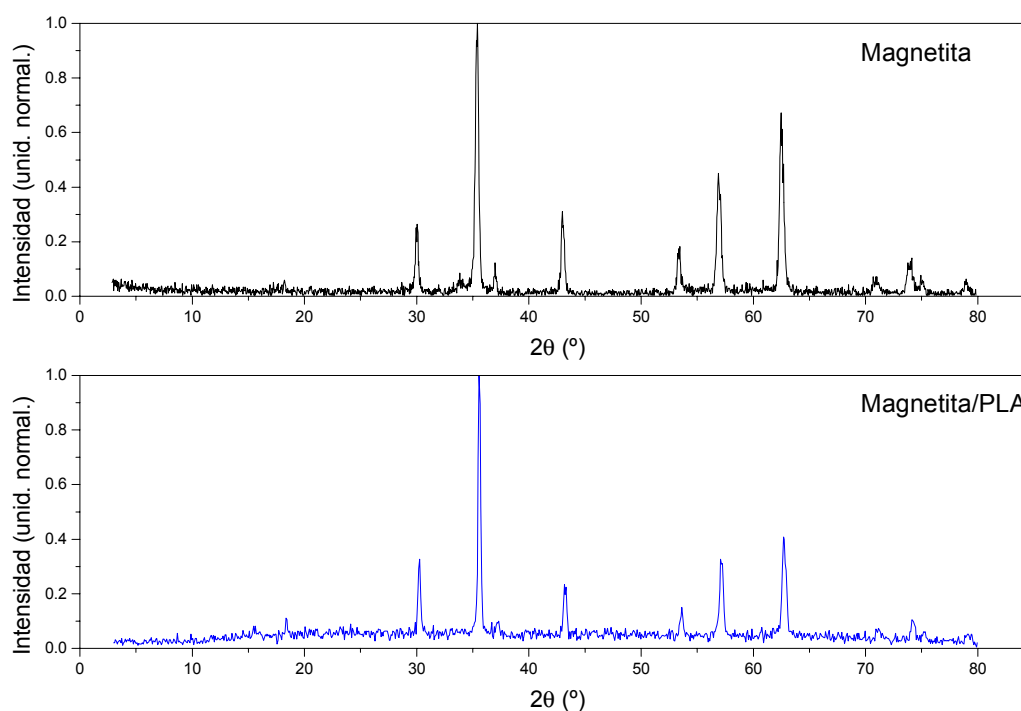


Figura 3.13: Comparación entre los difractogramas de R-X de polvo obtenidos para las muestras de magnetita y magnetita/PLA.

3.5.2.2. *Análisis XPS.*

Muy brevemente, el análisis XPS o espectroscopía de fotoelectrones de rayos-X, también denominado dispersión de electrones para análisis químico (ESCA), es una técnica experimental utilizada en el análisis químico superficial y basada en el hecho físico de que la interacción de un fotón de R-X con una sustancia puede producir la emisión de fotoelectrones. Cuando el electrón se encuentra en la capa K del átomo sobre el cual incide el fotón de R-X, se producirá la emisión de un fotoelectrón 1s. La vacante que se produce en la capa K será ocupada por un electrón de un nivel superior, y la diferencia de energía entre los dos estados se puede perder de dos formas: por la emisión de un fotón (fluorescencia de R-X) o por la emisión de otro electrón mediante un proceso radiativo de desexcitación (emisión Auger). La determinación de la energía cinética del electrón o los electrones emitidos, que está relacionada con la energía de enlace del electrón en el átomo, es la piedra angular de la técnica XPS. El área analizada de muestra es de

varios mm^2 y el espesor característico de análisis de varios nanómetros. Para más detalles véase, por ejemplo, Shard y cols. (1997), Watts (1994).

Tabla 3.2: Composición superficial de las partículas sintetizadas obtenida a partir de un análisis XPS; y comparación de los resultados con la bibliografía. (El área bajo las curvas de intensidad viene dada en unidades arbitrarias para cada elemento; corregida por el factor de sensibilidad hacia estos, se obtiene el porcentaje en superficie de cada elemento).

Muestra	Electrón	Energía de enlace (eV)	Área (u.a.)	Factor de sensibilidad	Concentración atómica superficial (%)
magnetita	C 1s	286.12	51292	7.439	29.76
	O 1s	531.25	202670	18.619	46.98
	Fe 2p _{1/2}	725.875	424538	78.742	23.27
	Fe 2p _{3/2}	712			
microesferas	C 1s	288.875	156533	7.439	68.00
PLA	O 1s	536.375	184372	18.619	32.00
part. mixtas	C 1s	289.5	87142	7.439	52.04
	O 1s	536.75	168651	18.619	40.24
	Fe 2p _{1/2}	728.875	136818	78.742	7.72
	Fe 2p _{3/2}	715.125			

Bibliografía

Muestra	Electrón	Energía de enlace (eV)	Muestra	Electrón	Energía de enlace (eV)
Elementos puros (Weas y cols., 1986, F-170-173)	C 1s	284.2	Fe ₃ O ₄ (película) (Fujii y cols., 1999)	O 1s	530.1
	O 1s	543.1		Fe 2p _{1/2}	~726
	Fe 2p _{1/2}	719.9		Fe 2p _{3/2}	708.5 (Fe ²⁺)
	Fe 2p _{3/2}	706.8		Fe 2p _{3/2}	710.6 (Fe ³⁺)
PLA (Shard y cols., 1986, pp. 423- 429)	C 1s	~285			
	O 1s	532.2–533.6			

La composición superficial de las muestras, según se deduce del espectro XPS (obtenido con un equipo Perkin-Elmer Corporation, USA), así como los valores de la energía de enlace de

los electrones según la bibliografía, se detalla en la Tabla 3.2. El acuerdo entre nuestros datos experimentales y los de la bibliografía para la energía del electrón es muy bueno; las ligeras discrepancias se pueden deber a la calibración de los aparatos y a que los datos de la bibliografía son para elementos puros, no para compuestos; en estos últimos las energías de enlace de los electrones están ligeramente desplazadas debido a los diferentes entornos químicos posibles. En cuanto a nuestros sistemas coloidales, se observan diferencias apreciables y físicamente razonables entre los distintos tipos de partículas. Por un lado, el alto contenido en carbono de las microesferas de PLA y el coloide mixto claramente procede de la naturaleza orgánica del material polimérico. Nótese, sin embargo, que la magnetita también tiene una concentración de carbono mensurable, pero considerablemente menor que la presentada por las partículas de PLA o núcleo/recubrimiento puras, probablemente debida a la contaminación del entorno durante la manipulación de la muestra. Por otro lado, el oxígeno, presente en los tres coloides, se encuentra en las partículas mixtas en una proporción intermedia a las correspondientes a los materiales puros constituyentes (magnetita y PLA). Finalmente, el hierro, aunque principalmente presente en la magnetita, no está ausente en las partículas compuestas magnetita/PLA (7%), lo cual sugiere que el recubrimiento de la magnetita por PLA no es completo, o que la capa de polímero es muy fina en algunos lugares.

En la Figura 3.14 mostramos el espectro XPS completo, en unidades de intensidad arbitrarias, de los distintos coloides en estudio. Hemos señalado algunas de las posiciones de las energías de enlace de los electrones. Para una mejor comparación, en las Figuras 3.15, 3.16 y 3.17 presentamos, respectivamente, los espectros C 1s, O 1s y Fe 2p de alta resolución, en unidades de intensidad reescaladas por los factores de sensibilidad a cada pico analizado. Se puede observar con claridad que las partículas mixtas tienen un comportamiento intermedio entre los correspondientes a la magnetita y al PLA, tal y como acabamos de discutir. Sin querer profundizar excesivamente en el análisis, y fijándonos en la curva del PLA de la Figura 3.15, podemos destacar que se pueden distinguir los desplazamientos químicos de las energías de enlace de los electrones C 1s según los distintos entornos químicos de los carbonos presentes en dicha molécula, en buen acuerdo con datos de otros autores (véase Shard y cols., 1997), si

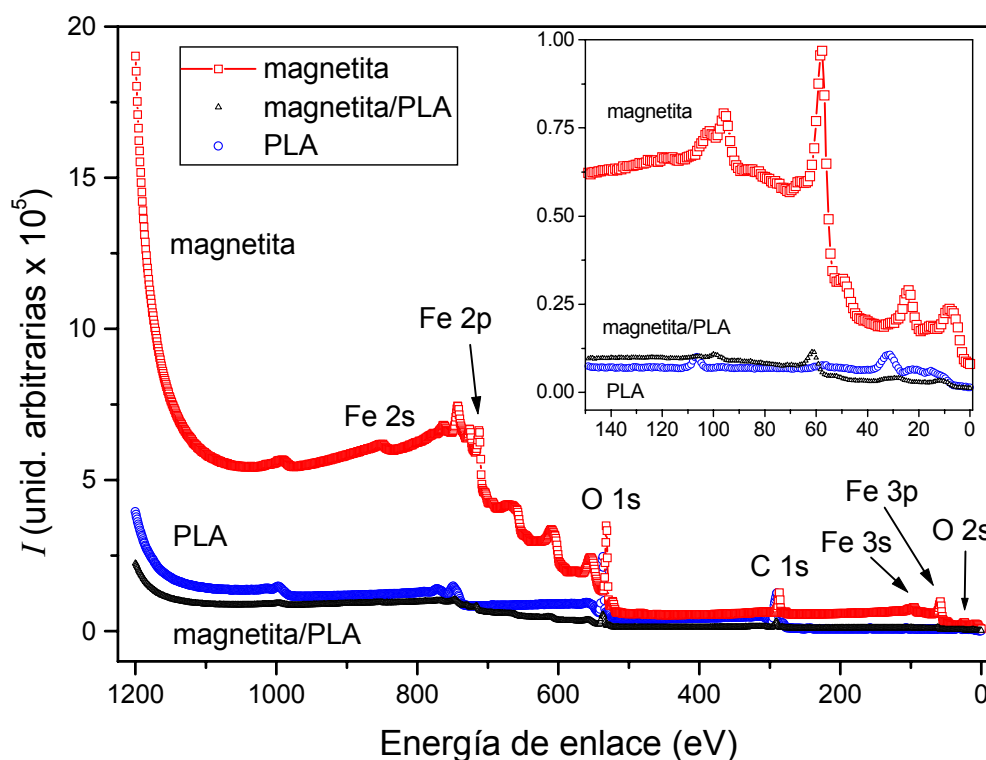


Figura 3.14: Espectro XPS completo de los distintos coloides.

despreciamos las pequeñas diferencias por efecto del calibrado de los aparatos. Dichos entornos (químicos) o tipos de carbonos (mostrados por casi todos los poliésteres utilizados como sistemas biodegradables) son: el del hidrocarburo (1), el del enlace ($\text{C}-\text{O}$) del éster (2) y el del enlace (COO) del éster (3). Puesto que los dos últimos entornos tienen siempre la misma intensidad, la principal diferencia entre los polímeros de esta clase se observa en el tamaño del pico del hidrocarburo a 285 eV. En el caso del PLA, este pico tiene la misma intensidad que los otros dos (Shard y cols., 1997); la Figura 3.15 indica, sin embargo, que nuestro espectro muestra el doble de intensidad para este pico que para los otros dos, lo cual podría deberse a la presencia de PVA, aunque habrá de investigarse esto con más detalle en un futuro. A pesar de todo, nótese la utilidad de esta técnica de análisis en el campo de los polímeros y, en particular, en el de los biodegradables.

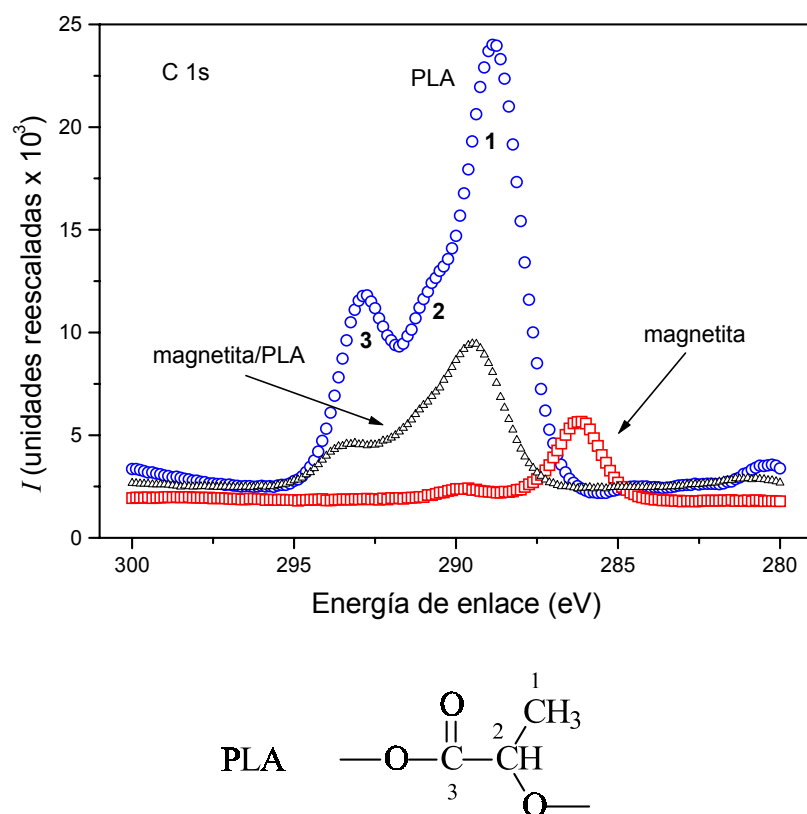


Figura 3.15: Espectro C 1s de alta resolución de los coloides en estudio, y esquema de los distintos entornos químicos de los carbonos existentes en la molécula del poliéster PLA.

Por su parte, el espectro de las partículas mixtas muestra características análogas a las del PLA, como esperábamos, aunque la intensidad de los picos es menor, lo cual resulta, finalmente, en una sensible reducción de la cantidad de átomos de carbono en la superficie de estas partículas (52.04%) comparada con la de las partículas de PLA (68.00%). Por tanto, la superficie de las partículas de magnetita/PLA no se corresponde al 100% con la de las partículas de polímero, hecho que se ha indicado anteriormente. Como veremos a continuación, la diferencia está en la presencia de moléculas de magnetita en la superficie de las partículas mixtas.

Podemos hacer comentarios similares acerca de los resultados experimentales correspondientes a los espectros de alta resolución O 1s y Fe 2p, que mostramos, respectivamente, en las Figuras 3.16 y 3.17. En el caso del espectro O 1s, los tres materiales

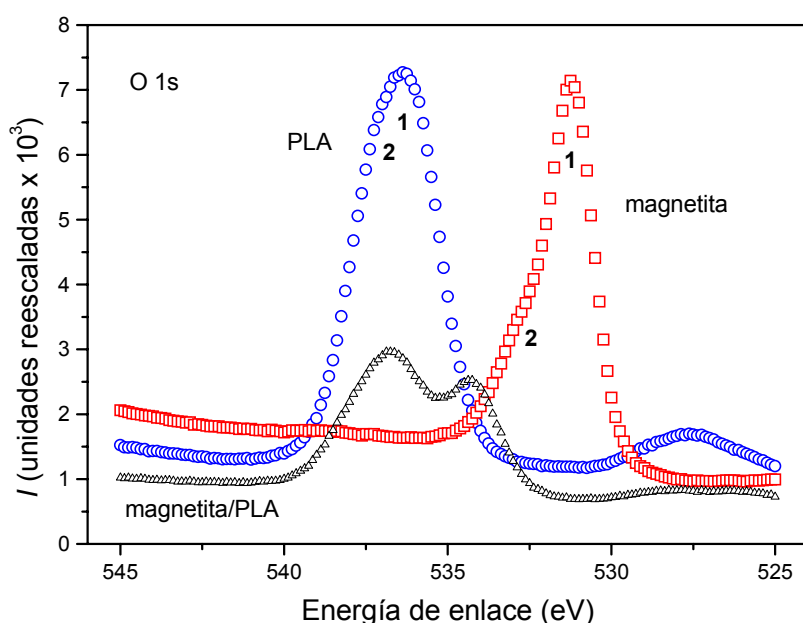


Figura 3.16: Espectro O 1s de alta resolución de los coloides en estudio. PLA: (1) $\text{C}=\underline{\text{O}}$; (2) $\text{C}-\underline{\text{O}}-\text{C}$. Fe_3O_4 : (1) $\text{Fe}=\underline{\text{O}}$; (2) $\text{OFe}-\underline{\text{O}}-\text{FeO}$ o satélites de las componentes $K\alpha_3\alpha_4$ de los rayos-X incidentes.

presentan dobletes, los cuales indican que existen dos entornos químicos diferentes del oxígeno en las moléculas estudiadas. Para el PLA, los picos del doblete están tan próximos que parecen uno solo, con posiciones próximas a 536.375 eV e intensidades aproximadamente iguales. Esto está en buen acuerdo con los resultados de la bibliografía para el espectro O 1s de los poliésteres, los cuales presentan típicamente dos picos de igual intensidad, debidos a los entornos químicos $\text{C}=\underline{\text{O}}$ (energía de enlace de ~ 532.2 eV) (1) y $\text{C}-\underline{\text{O}}-\text{C}$ (energía de enlace de ~ 533.6 eV) (2) (Shard y cols., 1997; véase también: Brinen y cols., 1991; Clark y cols., 1991; Davies y cols., 1989, 1990). En las partículas mixtas se observa el doblete con menor intensidad que en el PLA, aunque está situado aproximadamente en la misma posición que este (536.75 eV), pero además, se observa un pico a unos 534.3 eV, que puede ser debido a los dos entornos posibles para el oxígeno en la molécula de magnetita, correspondientes a $\underline{\text{O}}=\text{Fe}$ (menor energía de enlace) (1) y $\text{OFe}-\underline{\text{O}}-\text{FeO}$ (mayor energía de enlace) (2), aunque, sin embargo, en la literatura sólo se habla de un pico O 1s para este material, cuya energía de enlace es 530.1 eV (Fujii y cols., 1999), muy coincidente con los 531.25 eV correspondientes a nuestro coloide, por lo que el doblete podría

deberse a los satélites de las componentes $K\alpha_3\alpha_4$ de los rayos-X incidentes. El hecho de que en las partículas mixtas aparezca el pico de 531.25 eV desplazado hacia mayores energías de enlace (534.25 eV) se podría deber al cambio en el entorno químico de los oxígenos enlazados a átomos de hierro presentes en la superficie del material compuesto. Todo esto se aclara cuando observamos los valores de los porcentajes de la concentración de oxígeno en superficie para los tres coloides después de calcular la integral de los picos: las partículas mixtas tienen un 40.24% de oxígeno, cantidad sensiblemente superior a la del PLA, que es del 32%, por lo que podemos afirmar que en la superficie de estas partículas hay oxígenos provenientes de otras moléculas distintas a las del PLA.

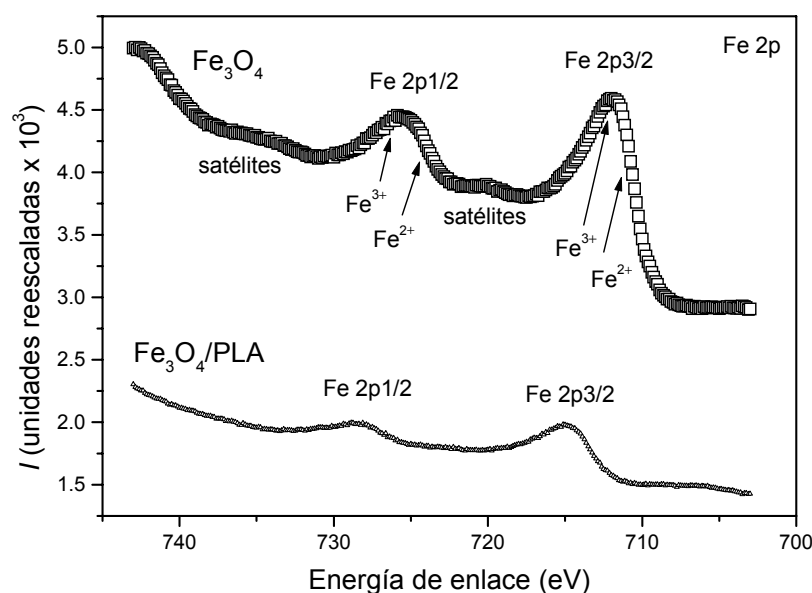


Figura 3.17: Espectro Fe 2p de alta resolución de los coloides Fe_3O_4 y $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{PLA}$.

Evidentemente, dichas moléculas serán las de la magnetita, pero sólo podremos asegurarlo si encontramos también algo de hierro en la superficie de las partículas mixtas. En efecto, en la Figura 3.17, en la que se muestra el espectro Fe 2p de alta resolución de estos dos últimos coloides, apreciamos cómo ambos materiales muestran los mismos picos principales situados en posiciones muy próximas. La pequeña diferencia entre las posiciones de los máximos para unas y otras partículas se debe a la diferencia en los entornos químicos de los átomos de hierro de la superficie de las partículas. Estos valores de las energías de enlace coinciden a la

perfección con los obtenidos por Fujii y cols. (1999) para películas delgadas de magnetita. De acuerdo con estos autores, los iones Fe^{3+} y Fe^{2+} situados en posiciones octaédricas son distinguibles mediante un análisis XPS. De este modo, el espectro XPS Fe 2p de la magnetita se puede reproducir mediante la suma de tres estructuras satélite derivadas, respectivamente, de los iones octaédricos Fe^{2+} y Fe^{3+} y los iones tetraédricos Fe^{3+} . Entonces, los picos principales del espectro corresponden a la suma o contribución de los tres tipos de iones de la molécula de magnetita, con energías de enlace casi idénticas para los iones Fe^{3+} y energías ligeramente inferiores para los iones Fe^{2+} . Sin embargo, los tres picos están tan próximos que parecen uno solo (véase la Figura 3.17), en especial el de mayor energía (Fe 2p_{3/2}). Para terminar, en esta figura podemos apreciar que la intensidad de los picos de las partículas mixtas es bastante menor que la de los correspondientes a la magnetita, lo cual se traduce, finalmente, en una menor concentración de Fe en la superficie de las primeras (7.72%, frente al 23.27% para la magnetita), tal y como esperábamos.

3.5.2.3. Análisis de IR por Transformada de Fourier.

Acabamos de discutir en el apartado anterior la composición superficial de los distintos coloides; sin embargo, puesto que el PVA puede interaccionar fuertemente con los materiales inorgánicos, debemos hacer notar que el carbono superficial de las partículas mixtas podría deberse también a la presencia de PVA libre directamente adsorbido sobre este compuesto inorgánico. Con el objeto de analizar esta posibilidad, se obtuvieron los espectros de infrarrojos FTIR (análisis de infrarrojos por transformada de Fourier) (espectrómetro Nicolet 20SXB, USA) de los tres materiales sólidos, según mostramos comparativamente en la Fig. 3.18. Las bandas principales o máximos principales de absorción de los alcoholes son las de las vibraciones de estiramiento de los enlaces O–H y C–O, y las de la vibración de flexión del enlace O–H; las de los ácidos carboxílicos son las mismas que las de los anteriores, además de las vibraciones de estiramiento de los enlaces C=O; por su parte, los ésteres presentan las vibraciones de estiramiento C=O y C–O (Silverstein y Webster, 1998). En consecuencia, las bandas principales de los espectros de los compuestos PLA y PVA (así como es de esperar también las del material compuesto) estarán superpuestas entre sí, como se puede comprobar en la Figura 3.18. Además,

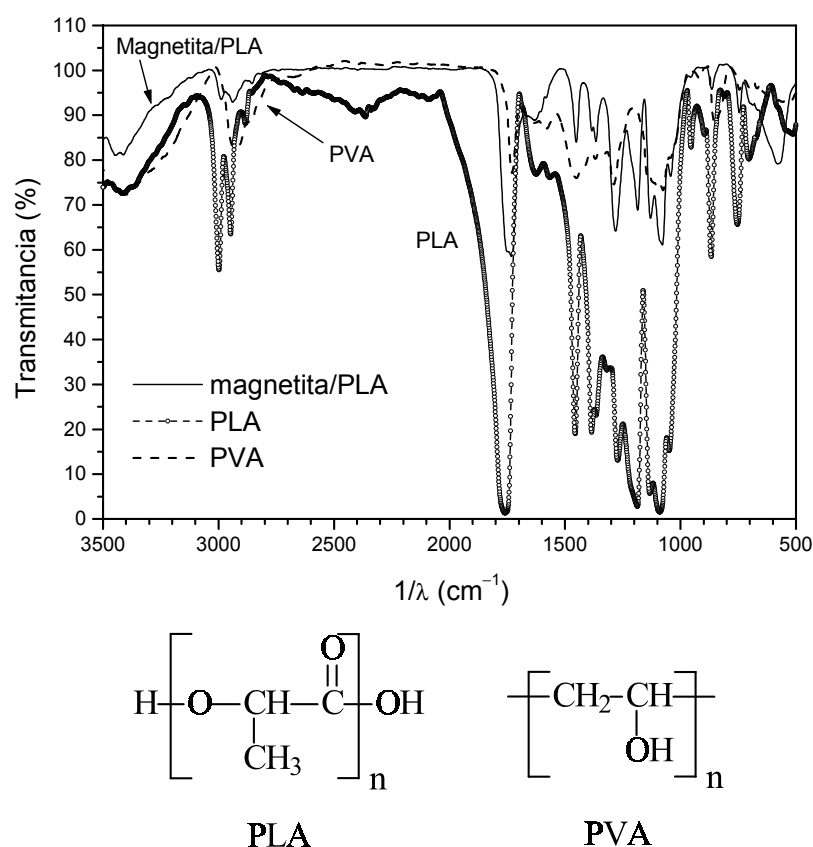


Figura 3.18: Arriba: espectros FTIR de las microesferas de PLA, el PVA, y las partículas compuestas magnetita/PLA. Abajo: moléculas de PLA y PVA.

puede observarse que el espectro de las partículas compuestas es muy similar al de las esferas de PLA. Sin embargo, tenemos que notar que la banda simple de PLA a 1759 cm^{-1} (proveniente del alargamiento $\text{C}=\text{O}$) aparece como un doblete en el espectro del material compuesto, sugiriendo una pequeña contribución de la banda 1729.6 cm^{-1} del PVA, que en este caso se ve ligeramente desplazada hasta la posición 1731.5 cm^{-1} . Por tanto, no se puede descartar la presencia de pequeñas cantidades de PVA libre sobre la magnetita (Gómez-Lopera y cols., 2001). Según la técnica empleada en la síntesis del material compuesto, para que el PVA se adhiera a la magnetita, lo cual sólo puede ocurrir en la etapa de formación de la segunda emulsión o en la de la evaporación del disolvente orgánico, debe haber alguna parte de la misma que no haya sido cubierta por el polímero biodegradable PLA. En cualquier caso, la pequeña cantidad residual de PVA detectada no es suficiente como para invalidar los experimentos y conclusiones que siguen

en el resto de la Memoria o, en su defecto, suplantar el papel del PLA, como tendremos ocasión de comprobar, en especial después de discutir los resultados experimentales del Capítulo 6.

Para profundizar un poco más, obtuvimos el espectro FTIR de una muestra de magnetita que se mantuvo durante 220 minutos en una disolución al 1% p/v de PVA, y que después se limpió de surfactante por sedimentación y cambio del sobrenadante, siendo secada finalmente a 30°C en un horno de convección. En la Figura 3.19 mostramos una gráfica comparativa de los espectros FTIR de la magnetita, la magnetita/PLA y la magnetita que estuvo un tiempo en contacto con PVA. Como puede verse, las líneas principales que aparecen en la magnetita que estuvo en contacto directo con PVA, debido a la presencia de dicho compuesto en su superficie,

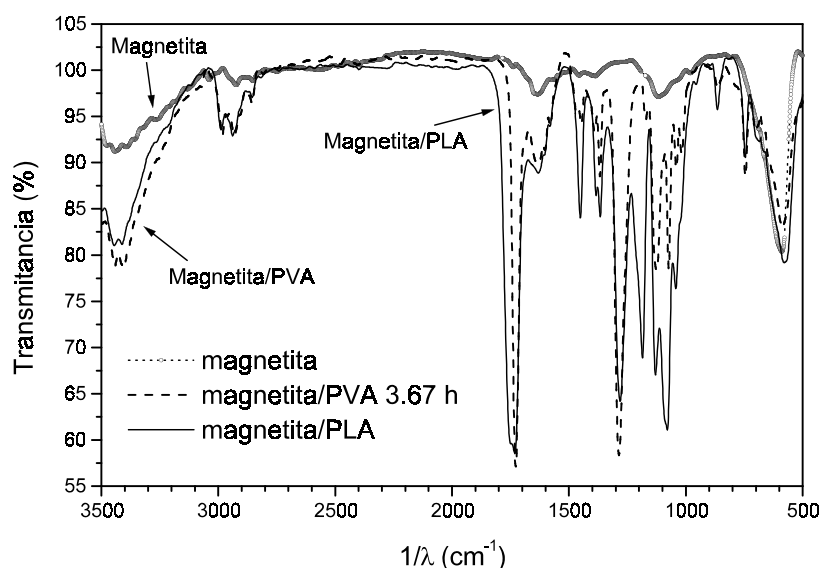


Figura 3.19: Espectros FTIR de la magnetita, las partículas compuestas magnetita/PLA y magnetita que estuvo 3.67 horas en presencia de una disolución al 1% p/v de PVA.

no son las mismas en posición e intensidad relativa que las que se pueden observar para el material compuesto (en cuya superficie hay mayoritariamente PLA) excepto, claro está, la de la banda 1729.6 cm^{-1} del PVA, que en este caso aparece a 1727.8 cm^{-1} , confirmando que el PVA tiene afinidad por las superficies inorgánicas, como acabamos de comentar. En vista de estos resultados y de los que obtendremos en el Capítulo 6, dedicado a la termodinámica superficial de los sistemas, podemos concluir que la presencia de PVA en la superficie de las partículas

compuestas es muy pequeña, por lo que la consideraremos despreciable.

BIBLIOGRAFÍA

-) Adamson, A. W. (1990). “Physical Chemistry of Surfaces”, 5^a ed., John Wiley & Sons, New York.
 -) Arias, J. L., Gallardo, V., Gómez-Lopera, S. A., Plaza, R. C., Delgado, A. V. (2001), “Synthesis and Characterization of Poly(ethyl-2-cyanoacrilate) Nanoparticles with a Magnetic Core”, *J. Contolled Release* **77**, 309.
 -) Arroyo, F. J., Carrique, F., Delgado, A. V. (1999), *J. Colloid Interface Sci.* **217**, 411.
 -) Aso, Y., Yoshioka, S., Po, A. L. W. , Terao, T. (1994), *Journal of Controlled Release* **31**, 33.
 -) Atae-Allah, C., Gómez-Lopera, J. F., Robles-Pérez, A., Román-Roldán, R. (1997), *Preprints of the VII Spanish Symposium on Pattern Recognition and Image Processing*, **Vol. II**, 16.
 -) Barranco-López, V., Martínez-Aroza, J., Luque-Escamilla, P., Román-Roldán, R. (1995), *Electronic Letters* **31**, 867.
 -) Baudisch, O. (1938), *Ber. deut. chem. Ges.* **71**, 992.
 -) Baudisch, O., Bass, L. W. (1922), *Ber. deut. chem. Ges.* **55**, 2698.
 -) Baudisch, O., Mayer, P. (1920), *Biochem. Z.* **107**, 8.
 -) Bell, A. (1974), Ph.D. Thesis, Clarkson College of Technology.
 -) Brinen, J. S., Greenhouse, S., Jarrett, P. K. (1991), *Macromolecules* **24**, 799–805.
 -) Clark, M. B., Burkhardt, C. A., Gardella, J. A. (1991), *Surface and Interface Analysis* **17**, 259–266.
 -) Davies, M. C., Khan, M. A., Short, R. D., Akhtar, S., Pouton, C., Watts, J. F. (1990), *Biomaterials* **11**, 228–234.
 -) Davies, M. C., Short, R. D., Khan, M. A., Watts, J. F., Brown, A., Eccles, A. J., Humphrye, P., Vickerman, J. C., Vert, M. (1989), *Surface and Interface Analysis* **14**, 115–120.
 -) Feitknecht, W. (1959), *Z. Elektrochem.* **63**, 34.
 -) Fujii, T., de Groot, F. M. F., Sawatzky, G. A., Voogt, F. C., Hibma, T., Okada, K. (1999), *Physical Review B* **59**, 3195.
 -) Gaines, R. V., Skinner, H. C. W., Foord, E. E., Mason, B., Rosenzweig, A., King, V. T., Dowty, E. (1997), “Dana’s New Mineralogy”, Ed. John Wiley & Sons, Inc., New York.
 -) Gómez-Lopera, S. A., Gómez-Lopera, J. F., Luque-Escamilla, P. (1999). “A Method to Object
-

- Recognition with Known Geometry by the Divergence of Jensen-Shannon”. En: *Pattern Recognition and Image Analysis. Proceedings of the VIII National Symposium on Pattern Recognition and Image Analysis*. Vol. II. M. I. Torres, A. Sanfeliu, Eds., Ediciones Geneve, Bilbao, 99–100.
-) Gómez-Lopera, S. A., Plaza, R. C., Delgado, A. V. (2001), “Synthesis and Characterization of Spherical Magnetite/Biodegradable Polymer Composite Particles”, *J. Colloid Interface Sci.* **240**, 40.
 -) Iwasaki, I., Cooke, S. R. B. y Kim, Y. S. (1962), *Trans. AIME* **223**, 113.
 -) Jain, A.K. (1986), *Fundamentals of Digital Image Processing*, Prentice Hall.
 -) Katsurai, T., Uda, M. (1975), *Sci. Pap. Inst. Phys. Chem. Res. (Japan)* **69**, 155.
 -) Kerkeb, M. L. (1991), *Tesis Doctoral*, Universidad Abdelmalek Essaadi, Tetuán, Marruecos.
 -) Kiyama, M. (1974), *Bull. Chem. Soc. Japan* **47**, 1646.
 -) Lieberman, H. A., Rieger, M. M., Banker, G. S. (1989), *Pharmaceutical Dosage Forms. Disperse Systems 2*, Ed. Marcel Dekker, Inc., New York and Basel.
 -) Lin, J. (1991), *Divergence Measures based on the Shannon Entropy*, IEEE Transactions on Information Theory **IT-37**, 145.
 -) Llovet, M. I., Egea, M. A., Valero, J., Alsina, M. A., Garcia, M. L., Chauvet, A. (1995), *Drug Development and Industrial Pharmacy* **21**, 1761.
 -) Matijevic, E. (1985), *Ann. Rev. Mater. Sci.* **15**, 483.
 -) Matijevic, E., Sapieszko, R. S., Melville, J. B. (1975), *J. Colloid Interface Sci.* **50**, 567.
 -) Mauduit, J., Bukh, N., Vert, M. (1993a), *Journal of Controlled Release* **23**, 209.
 -) Mauduit, J., Bukh, N., Vert, M. (1993b), *Journal of Controlled Release* **23**, 221.
 -) Mauduit, J., Bukh, N., Vert, M. (1993c), *Journal of Controlled Release* **25**, 43.
 -) Mellor, J. W. (1935), “A Comprehensive Treatise on Inorganic and Theoretical Chemistry”, Vol. XII, Part II. Longmans, Green, New York.
 -) Menager, C., Cabuil, V. (1994), *Colloid and Polymer Science* **272**, 1295.
 -) Menager, C., Cabuil, V. (1995), *Journal of Colloid and Interface Science* **169**, 251.
 -) Miyamoto, S. (1927), *Bull. Chem. Soc. Japan* **2**, 40.
 -) Okada, H., Yamamoto, M., Heya, T., Inone, Y., Kamei, S., Ogawa, Y., Toguchi, H. (1994), *Journal of Controlled Release* **28**, 121.
-

-) Ozaki, M., Matijevic, E. (1985), *J. Colloid Interface Sci.* **107**, 199.
 -) Programa Bor1rec.exe (1998), Copyright © 1998-2003 Gómez-Lopera, S. A., Gómez-Lopera, J. F.
 -) Radwan, M. A. (1995), *Drug Development and Industrial Pharmacy* **21(20)**, 2371.
 -) Regazzoni, A. E., Blesa, M. A., Maroto, A. J. G. (1983), *J. Colloid Interface Sci.* **91 (2)**, 560–570.
 -) Sah, H., Chien, Y. W. (1995), *Journal of Pharmaceutical Sciences* **84**, 1353.
 -) Sapieszko, R. S., Patel, R. C., Matijevic, E. (1977), *J. Phys. Chem.* **81**, 1061.
 -) Schwertmann, U., Fischer, W. R. (1966), *Z. anorg. allgem. Chem.* **346**, 137.
 -) Shard, A. G., Shakesheff, K. M., Roberts, C. J., Tendler, S. J. B., Davies, M. C. (1997), *en*: “Handbook of Biodegradable Polymers”, (A. J. Domb, J. Kost y D. M. Wiseman, Eds.), Cap. 21. OPA (Overseas Publishers Association), Harwood Academic Publishers, Amsterdam, The Netherlands.
 -) Sheng, R., Flores, G. A., Liu, J. (1999), *J. Magn. Magn. Mater.* **194**, 167.
 -) Sidhu, P. S., Gilkes, R. J., Posner, A. M. (1978), *J. Inorg. Nucl. Chem.* **40**, 429.
 -) Silverstein, R. M., Webster, F. X. (1998), “Spectrometric Identification of Organic Compounds”, 6ª ed., Cap. 3, pp. 71–143. Jonh Wiley & Sons, Inc., New York.
 -) Soriano, I., Delgado, A., Diaz, R. V., Evora, C. (1995), *Drug Development and Industrial Pharmacy* **21(5)**, 549.
 -) Staib, L. H., Duncan, J. S. (1992), *Boundary Finding with Parametrically Deformable Models*, IEE PAMI **PAMI-14**, 1061.
 -) Sugimoto, T., Yamaguchi, T. (1976), *J. Cryst. Growth* **34**, 253.
 -) Sugimoto, T., Matijevic, E. (1980), *J. Colloid Interface Sci.* **74 (1)**, 227–243.
 -) Tasaki, J. H., Izushi, T., Kajima, K. (1958), *Nagoya Kogyo Gijutsu Shikensho Kohoku* **7**, 833.
 -) Tewari, P. H., Lee, W. (1975), *J. Colloid Interface Sci.* **52**, 77.
 -) Tewari, P. H., Mclean, A. W. (1972), *J. Colloid Interface Sci.* **40**, 267.
 -) Ugelstad, J., Söderberg, L., Berge, A., Bergström, J. (1983), *Nature* **303 (5)**, 95.
 -) Watts, J. F. (1994), *Vacuum* **45**, 653–671.
 -) Weas, R. C., Astle, M. J., Beyer, W. H. (Eds.) (1986), “Handbook of Chemistry and Physics”, 66th ed.. CRC Press, Boca Raton, Florida.
-

-) Welo, L. A., Baudisch, O. (1925), *Biol. Chem.* **65**, 215.
 -) Welo, L. A., Baudisch, O. (1927), *Phil. Mag.* **3**, 396.
 -) Yamakawa, I., Tsushima, Y., Machida, R., Watanabe, S. (1992), *Journal of Pharmaceutical Sciences* **81 (9)**, 899.
-

CAPÍTULO 4

PROPIEDADES MAGNÉTICAS

4. PROPIEDADES MAGNÉTICAS.

4.1. Generalidades.

Resumimos, a continuación, muy brevemente, las características generales de los materiales caracterizados por la presencia de un momento magnético permanente en sus átomos, y porque existen, además, interacciones entre los momentos de átomos vecinos (para más detalles véase, por ejemplo, Comstock, 1999). Como se recordará, el diamagnetismo y el paramagnetismo son inducidos por un campo magnético aplicado, y la magnetización se mantiene sólo en presencia del campo. En un material *ferromagnético* los momentos magnéticos interaccionan de manera que se da una tendencia a la alineación espontánea dentro de un **dominio** dado del material, incluso en ausencia de un campo magnético externo. Se habla, por ello, de imanación espontánea, aspecto esencial del ferromagnetismo. El origen del acoplamiento se encuentra en la energía de canje o intercambio. Nótese que, aunque hay momento magnético neto por dominios, si el material no ha sido sometido previamente a la acción de un campo magnético externo, o el campo aplicado es muy débil, es posible que no muestre imanación espontánea macroscópica (después de retirar el campo) debido a la cancelación del momento magnético macroscópico por la interacción de todos los dominios orientados al azar. Sólo habrá imanación espontánea macroscópica si hay alineados un número suficiente de dominios magnéticos; para ello, puede ser necesario realizar la curva de **primera imanación**, para provocar la rotación de los dominios y el consiguiente alineamiento de los mismos; el alineamiento será total si la mencionada curva se lleva hasta el denominado valor del campo de saturación del material. La permeabilidad magnética relativa se encuentra dentro del intervalo $10^4 - 10^5$ (más próxima al segundo valor), y depende de H , dado que la susceptibilidad magnética, χ_m , es positiva, muy grande y dependiente de H . Adviértase que la agitación térmica puede eventualmente romper el orden de los momentos magnéticos de cada dominio, de modo que, alcanzada cierta temperatura (la *temperatura de Curie*), el material se comporta como paramagnético.

En los materiales *antiferromagnéticos*, los átomos paramagnéticos adyacentes tienen

momentos magnéticos de **igual intensidad**, pero su alineación es antiparalela. En este caso, la agitación térmica en un determinado intervalo de temperaturas (desde 0 K hasta la *temperatura de Néel*) favorece el aumento de la susceptibilidad, al romper parcialmente el orden antiferromagnético. Si la temperatura se eleva aún más, la interacción de canje no puede mantener la orientación antiparalela de los momentos magnéticos y el material pasa a ser paramagnético. Estos materiales tienen $\mu_r > 1$ (como los paramagnéticos) y χ_m positiva.

Otra categoría engloba a los *ferrimagnéticos*: en estos materiales los momentos magnéticos de moléculas adyacentes son antiparalelos, pero tienen distinta intensidad. Por tanto, se trata de un caso especial de antiferromagnetismo en el que las magnetizaciones de las dos subredes son distintas, y la magnetización neta es distinta de cero por dominios, aunque, como en los dos tipos de materiales previos, es posible que no haya magnetización macroscópica neta. Sin embargo, como en los ferromagnéticos, si se aplica un campo magnético externo de intensidad suficientemente elevada, se provocará el crecimiento de los dominios, apareciendo una magnetización macroscópica proporcional al campo, y que tomará su valor máximo en las proximidades del campo de saturación, valor a partir del cual los dominios que han crecido hasta un tamaño máximo, comienzan a rotar y a alinearse entre sí. Los ejemplos más importantes de materiales ferrimagnéticos son las ferritas y los granates magnéticos (Comstock, 1999). Ambos tipos de compuestos son óxidos con los iones metálicos magnéticos responsables del momento magnético distribuidos en diferentes posiciones cristalográficas. La importancia tecnológica de las ferritas y los granates reside en el hecho de que son aislantes y, en consecuencia, útiles para aplicaciones en las que las corrientes parásitas son importantes (por ejemplo, en las cabezas de grabación, en las que las frecuencias de operación son altas). Las variables μ_r y χ_m tienen valores algo inferiores y comportamientos similares a las de los ferromagnéticos.

Las características magnéticas de los materiales quedan completamente determinadas (desde el punto de vista macroscópico) a partir de las representaciones gráficas $\chi_m - T$ (o $M - T$) y el ciclo de histéresis (curva de imantación frente al campo magnético, $M - H$, o curva inducción magnética-campo magnético externo, $B - H$).

En el ciclo o curva de histéresis hay tres puntos de interés, que son: la imantación o magnetización de saturación, M_s (valor máximo de M), la magnetización remanente, M_R , (valor de M cuando el campo magnético aplicado, H , es cero) y el campo coercitivo, H_C , o valor del campo magnético externo necesario para hacer disminuir hasta cero la inducción magnética (v. Fig. 4.1). Finalmente, recordemos que los materiales magnéticos blandos son fácilmente magnetizables y desimantables, al contrario que los materiales magnéticos duros; presentan un ciclo de histéresis estrecho, es decir, un campo coercitivo pequeño. Asimismo, tienen una alta permeabilidad magnética y una alta inducción magnética de saturación.

La determinación del modo de variación de la imantación de la muestra con el campo externo aplicado (idealmente a distintas temperaturas, aunque el estudio que presentamos se limitará a la temperatura ambiente, 20°C, es decir, en las condiciones normales de uso de estas partículas cuando se preparan suspensiones) es la herramienta adecuada para caracterizar completamente (a nivel macroscópico) el comportamiento magnético de las muestras estudiadas. Se aplicó el método tanto a la magnetita como a las partículas mixtas. Dado el carácter ferrimagnético de la magnetita, parecía de interés considerar la posibilidad de histéresis en la imantación, tanto de estas partículas como de las de composición mixta. En particular, veremos la utilidad de este estudio en el Capítulo 7, dedicado a la estabilidad de las suspensiones, donde se necesitarán algunos de los resultados que obtendremos aquí para el cálculo de las curvas de energía potencial de interacción entre partículas.

Como se sabe (Herpin, 1968; McGuire y Flanders, 1969), si se parte de una muestra sin magnetizar ($M = H = 0$), y se aplica un campo magnético H creciente, se obtiene una curva inicial (M - H) o curva de primera imantación. Por debajo de cierto campo aplicado H_g (en general débil) dicha curva corresponde en muchos materiales a la llamada regla de Rayleigh:

$$M = \chi_\alpha H + \beta H^2 \quad [4.1]$$

donde χ_α y β son coeficientes constantes. χ_α es la susceptibilidad inicial y β es la constante de

Rayleigh, y ambas son características propias del material. Si el campo se aumenta suficientemente, el comportamiento del material abandona la anterior ley y se alcanza la imantación de saturación, M_s . Si se hace ahora disminuir H desde valores próximos a la saturación, la imantación no sigue la curva inicial, sino que toma valores mayores (ver Figura

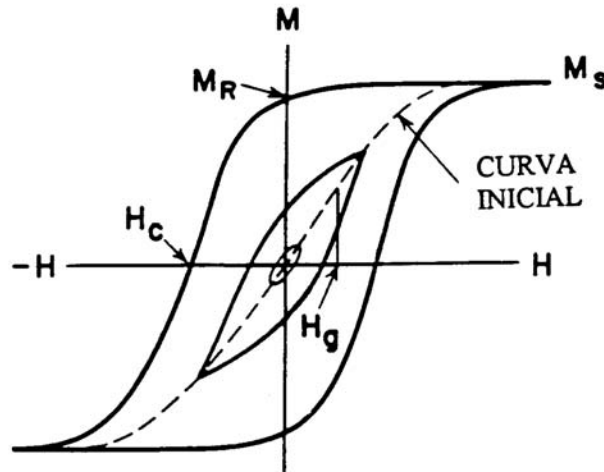


Figura 4.1: Curva de histéresis de un material ferromagnético.

4.1). Cuando H se anula, la imantación mantiene un valor finito, llamado remanencia o imantación remanente, M_R , y si se aplica H en sentido contrario, ha de tomar un valor H_C , llamado campo coercitivo, para que la magnetización M se anule. Finalmente, si el campo se aumenta aún más en el sentido negativo, la imantación de la muestra se satura en el valor $-M_s$. De modo similar, se puede regresar a $+M_s$ y obtener así una curva cerrada (el ciclo de histéresis) que consiste en dos ramas con simetría puntual respecto del origen. Esta curva se denomina ciclo de histéresis mayor. El mismo ciclo se producirá en un campo alterno lento. Tanto la curva de primera imantación como el ciclo de histéresis mayor tienen formas características propias para cada material; los puntos de especial interés son la magnetización de saturación, la remanente, la fuerza coercitiva o campo coercitivo, la susceptibilidad inicial χ_α y la constante de Rayleigh. Para cada amplitud de un campo periódico alterno que no induce la saturación, hay un ciclo de histéresis correspondiente, también con simetría puntual con respecto al origen, e inscrito dentro del ciclo mayor. Los extremos de estas curvas quedan sobre la llamada curva de conmutación,

que es prácticamente idéntica a la curva inicial. Los valores M_R y H_C de los ciclos internos no son constantes de un material, ya que dependen del campo.

4.2. Determinación experimental.

Las propiedades magnéticas se determinaron en el Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada, con un equipo magnetómetro-susceptibilímetro Manics DSM-8 que consta de:

-) Unidad de medida con control electrónico del proceso de obtención de datos.
-) Electroimán Drusch capaz de generar campos magnéticos de hasta 1.9 T.
-) Criostato de flujo constante de He líquido, con control de temperatura entre 4 y 300 K.

Con la muestra de magnetita se llevó a cabo la determinación de la susceptibilidad en función de la temperatura, en el intervalo 79–290 K, para un campo H aplicado de 2632 Oe (2.09×10^5 A/m) (aproximadamente dentro de la zona de saturación, como veremos posteriormente). Asimismo se obtuvieron las curvas de primera imanación y el ciclo de histéresis de las partículas de ferrita y las partículas mixtas magnetita/PLA, a 20°C, con el campo magnético H variando en el intervalo entre -19 y $+19$ kOe (-16×10^5 y $+16 \times 10^5$ A/m).

4.3. Propiedades magnéticas de las partículas de magnetita.

4.3.1. Estructura.

La *magnetita* es un material *ferrimagnético* ampliamente estudiado; posee estructura cristalina cúbica holoédrica del tipo de las espinelas inversas (Gaines y cols., 1997; Klockmann-Ramdohr, 1961; Michel, 1966; Nesse, 1991; The EUROMIN project, 2002). Pertenece al grupo de las ferritas blandas (Michel, 1966; Smith, 1990), cuya fórmula general es del tipo $MO \cdot Fe_2O_3$,

donde M es un ión divalente tal como Fe^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} o Ni^{2+} . Estos materiales son aislantes, y por eso se suelen emplear como núcleos de los transformadores eléctricos de alta frecuencia. En la magnetita, $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$, los iones Fe^{3+} se encuentran en un estado de espín $S = 5/2$ y momento

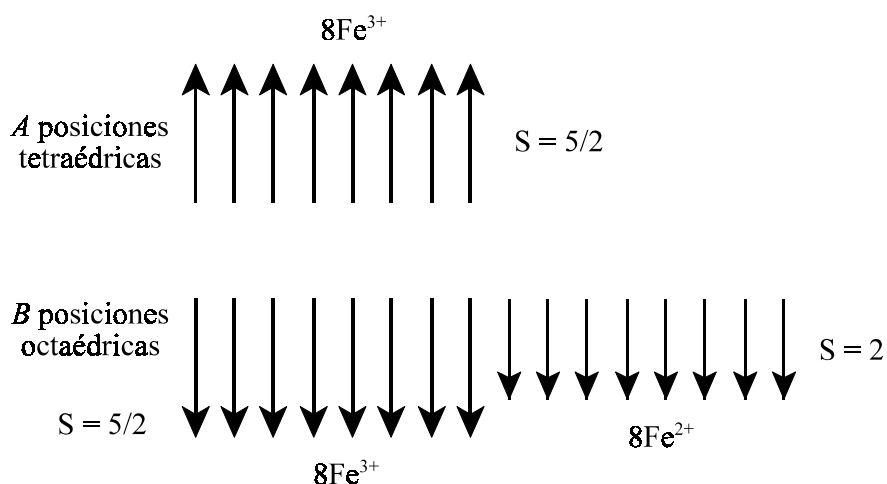
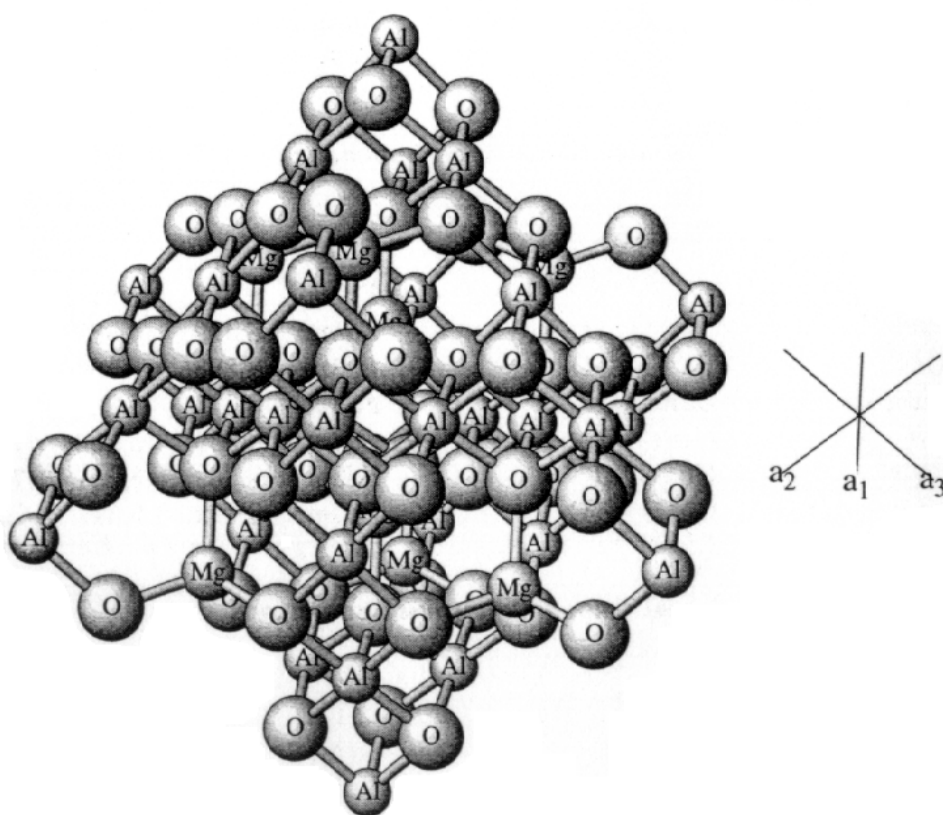


Figura 4.2: Disposiciones de espines en la magnetita, $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$, mostrando que los momentos correspondientes a los iones Fe^{3+} se anulan mutuamente, permaneciendo sólo los de los iones Fe^{2+} .

orbital nulo, por lo que cada ión contribuye con $2 \cdot S \mu_B = 5 \mu_B$ al momento de saturación del material a $T = 0 \text{ K}$ (Kittel, 1993). Por su parte, los iones Fe^{2+} tienen un espín $S = 2$, por lo que deberían contribuir con $4 \mu_B$, aparte de toda la contribución residual debida al momento orbital (véase la Figura 4.2). Entonces, el número efectivo de magnetones de Bohr por molécula de Fe_3O_4 debería ser 14 si todos los espines fueran paralelos. Sin embargo, de acuerdo con la Figura 4.2, como los momentos de los iones Fe^{3+} son antiparalelos, el momento magnético proviene únicamente de los iones Fe^{2+} , siendo entonces el valor del momento magnético neto por molécula, en la magnetita, de 4 magnetones de Bohr ($1 \mu_B = 9.27 \times 10^{-24} \text{ A m}^2$), valor que concuerda muy bien con el experimental de $4.1 \mu_B$ (Kittel, 1993).

Consideraremos con algún detalle la estructura cristalina de la magnetita: debido a su abundancia en la naturaleza, este material goza de un puesto privilegiado en mineralogía. Se clasifica dentro del grupo de la espinela, el cual comprende 22 minerales con la fórmula general $A^{2+} B_2^{3+} O_4$

donde A = Mg, Mn, Fe, Zn, Co, Cu o Ge; B = Al, Fe³⁺, Cr o V; y una estructura isométrica con el grupo espacial *Fd3m*. En la celdilla unidad hay 32 iones de oxígeno y 24 cationes. Ocho de los cationes están en *coordinación tetraédrica* en las posiciones A; los restantes 16 cationes están en *coordinación octaédrica* en los sitios B (véanse las Figuras 4.3 y 4.4). Perpendicularmente a la terna de ejes, capas de átomos de oxígeno alternan con capas de cationes. Las capas de cationes en las que todos estos están en coordinación octaédrica, alternan con otras capas en las que los cationes están distribuidos entre las posiciones A y B en la proporción A:B = 2:1.



Espinela: **MgAl₂O₄**

Figura 4.3: Estructura cristalina de las espinelas. Espinela: MgAl₂O₄. Grupo espacial *Fd3m*. Este modelo de bolas y varillas tiene la dirección [111] en la vertical para mostrar los oxígenos aproximadamente fcc en la horizontal. Los átomos de Mg están en los intersticios tetraédricos (sitios A), y los Al en los octaédricos (sitios B). (Gaines y cols., 1997, p. 293).

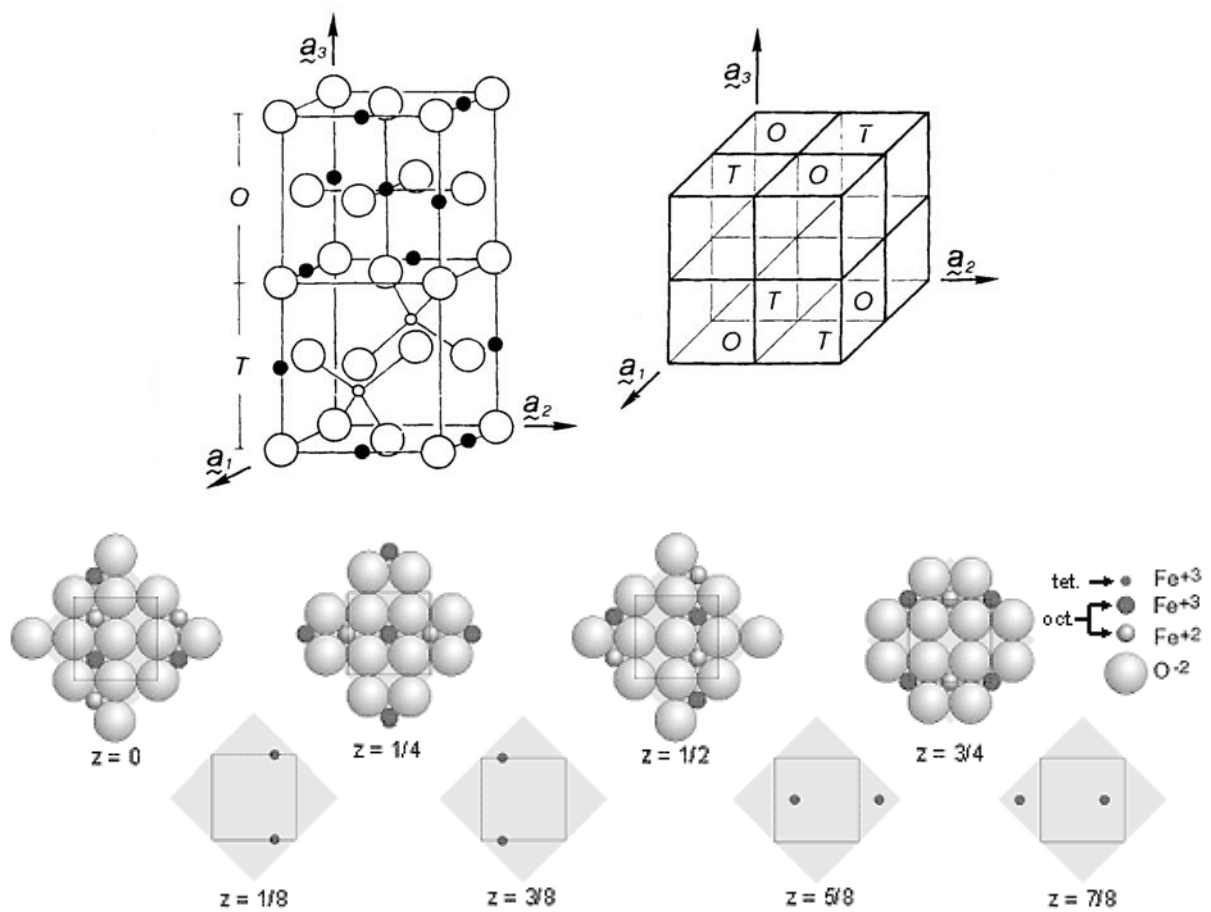


Figura 4.4: Estructura cristalina de la magnetita ($\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$). Arriba: celdilla unidad de la espinela (derecha) subdividida en ocho subceldas denominadas de tipos O y T para indicar, respectivamente, que las posiciones ocupadas por los iones magnéticos (Fe^{2+} y Fe^{3+}) en la subcelda son todas octaédricas (O) o tetraédricas y octaédricas (T); a la izquierda se muestra el contenido de dos subceldas T y O, que van alternándose a lo largo del cristal; los círculos grandes son los átomos de oxígeno (no magnéticos); los círculos pequeños huecos son, en el caso de la magnetita, los iones férrico (Fe^{3+}) en posiciones tetraédricas y los rellenos son los iones ferroso y férrico (Fe^{2+} y Fe^{3+}) en posiciones octaédricas (Giacovazzo y cols., 1995, p. 442). Abajo: secuencia de capas de una celdilla unidad de magnetita que muestra en detalle la estructura de la misma (Ellis y cols., 2002).

Las espinelas se producen en dos tipos de estructura, normal e inversa, que difieren en su distribución de cationes entre las posiciones A (tetraédricas) y B (octaédricas). Si escribimos la fórmula general como $\text{R}_8^{2+} \text{R}_{16}^{3+} \text{O}_{32}$, las dos distribuciones son:

Normal: $8R^{2+}$ en los sitios A, $16 R^{3+}$ en los sitios B

Inversa: $8R^{3+}$ en los sitios A, $8 R^{2+}$ más $8R^{3+}$ en los sitios B

Tabla 4.1: Grupo de la espinela: subgrupo del hierro (Gaines y cols., 1997, p. 294) (grupo espacial $Fd3m$).

Mineral	Fórmula	a (Å)	D (g/cm ³)
Magnesioferrita	$Mg Fe_2^{3+} O_4$	8.383	4.51
Jacobsita	$Mn Fe_2^{3+} O_4$	8.499	4.989
Magnetita	$Fe^{2+} Fe_2^{3+} O_4$	8.396	5.197
Franklinita	$Zn Fe_2^{3+} O_4$	8.441	5.234
Trevorita	$Ni Fe_2^{3+} O_4$	8.339	5.368
Cuproespinela	$Cu Fe_2^{3+} O_4$	8.369	5.251
Brunogeierita	$Ge^{2+} Fe_2^{3+} O_4$	8.409	5.51

Se definen cinco subgrupos de la espinela en términos de la posición B (octaédrica): el del aluminio, el del hierro, el del cromo, el del vanadio y el del titanio. La magnetita, que tiene estructura de espinela inversa, pertenece al subgrupo del hierro, el cual se muestra en la Tabla 4.1. Su estructura se detalla en la Figura 4.4.

4.3.2. Susceptibilidad magnética-temperatura. Magnetización-temperatura.

La Figura 4.5 (arriba) muestra, en unidades del sistema internacional, la susceptibilidad magnética másica, χ_{masa} (susceptibilidad magnética definida como el cociente entre el momento magnético por unidad de masa y el campo magnético H ; se relaciona con χ_m mediante la densidad del material: $\chi_{masa} = \chi_m / \rho$) de las partículas de magnetita, en función de la temperatura. El campo magnético medio aplicado fue de 2632 ± 2 Oe ($209\,450 \pm 160$ A/m). La figura incluye también la susceptibilidad magnética, χ_m , calculada a partir de la anterior utilizando el valor $\rho = 5180$ kg/m³ para la densidad de la magnetita (Weas y cols., 1986). La parte inferior de la Figura 4.5 muestra las inversas respectivas de las dos magnitudes anteriores en función de la temperatura.

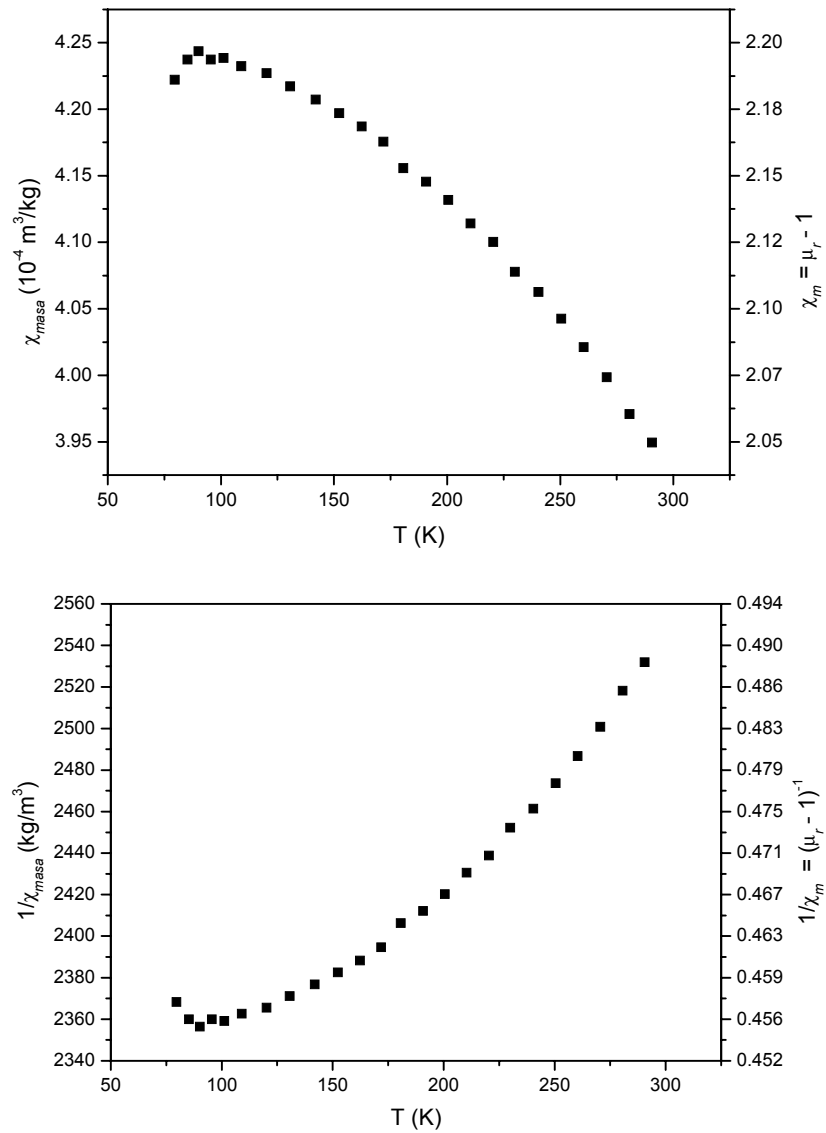


Figura 4.5: Arriba: susceptibilidad magnética másica y susceptibilidad magnética (calculada a partir de la anterior usando como densidad el valor $\rho = 5180 \text{ kg/m}^3$) de las partículas de magnetita, en función de la temperatura, para un campo magnético aplicado de $2632 \pm 2 \text{ Oe}$ ($209\,450 \pm 160 \text{ A/m}$). μ_r es la permeabilidad magnética relativa. Abajo: inversas de las susceptibilidades.

Ninguna de ellas sigue una lineal con la temperatura; de hecho, los modos de variación tanto de la imanación como de la imanación espontánea, con la temperatura son muy variados (Michel, 1966), y dependen fuertemente del tipo de estructura magnética (Néel demostró la existencia de hasta seis tipos de variación, para el caso de un cristal ferrimagnético con dos subredes, como la

magnetita) y de la historia del material (Brailsford, 1966, p. 210). Cualitativamente, se puede entender la variación de la susceptibilidad al calentar la muestra: la agitación térmica se opone al orden creado por el campo molecular, por lo que el desorden se hace cada vez más importante y la susceptibilidad disminuye (Herpin, 1968).

Recuérdese que, en la magnetita, la temperatura de Curie (o temperatura de Néel) es de unos 858 K (585°C) (Ashcroft y Mermin, 1976, p. 698; Kittel, 1993, p. 512), valor al que no tuvimos acceso en nuestros experimentos, por lo que el comportamiento paramagnético de este material no se pudo comprobar. Este hecho, sin embargo, es de relativa poca importancia en el presente trabajo, porque el interés de utilizar este material estriba precisamente en aprovechar su comportamiento como material ferrimagnético, y no como paramagnético.

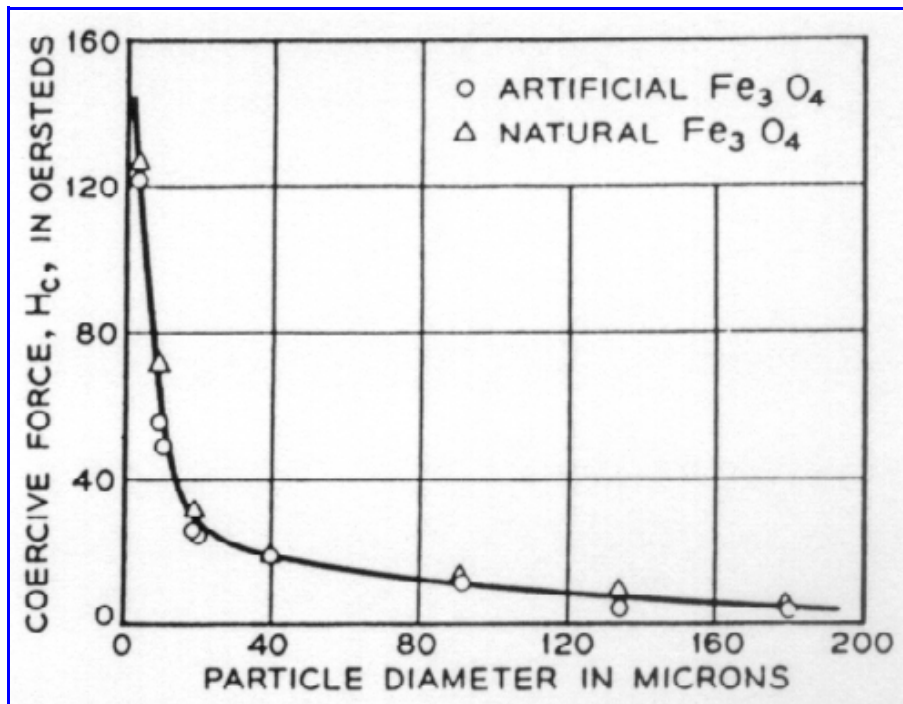


Figura 4.6: Campo coercitivo de la magnetita en función del tamaño de partícula (Bozorth, 1968, p. 243).

Como puede verse en la Figura 4.5, la permeabilidad magnética relativa $\mu_r (= 1 + \chi_m)$ de

la magnetita, para el campo concreto aplicado $((2.0945 \pm 0.0016) \times 10^5 \text{ A/m})$, oscila entre los valores 3.2 y 3 cuando la temperatura varía entre 79 y 291 K. Se trata de valores relativamente bajos de μ_r . Esta magnitud, así como el campo coercitivo, H_C , varían en la magnetita considerablemente con el tamaño de partícula (Bozorth, 1968, p. 243). Según se muestra en la Figura 4.6, H_C aumenta a medida que disminuye el tamaño de partícula, y una extrapolación de los datos indica que partículas muy grandes deberían tener un campo coercitivo de aproximadamente 3 Oe (238.7 A/m).

En la Tabla 4.2 mostramos un resumen de las propiedades magnéticas más relevantes de la magnetita que pueden encontrarse en la literatura. Estos valores nos servirán para contrastar nuestros datos experimentales. Comprobaremos, en lo que sigue, que estos últimos no son incompatibles con los de la bibliografía, sobre todo si tenemos en cuenta que nuestras partículas tienen un diámetro inferior a 1 μm .

Si comparamos, en primer lugar, la permeabilidad magnética relativa del coloide de magnetita a temperatura ambiente (que está en torno a 3; véase la Figura 4.5) con los valores de la Tabla 4.2 para la permeabilidad magnética máxima, comprobamos que es inferior a estos, pero coherente con ellos, ya que este valor se obtuvo para un campo magnético (209 450 A/m) próximo al correspondiente a la permeabilidad máxima del coloide, pero superior a él. En el siguiente epígrafe volvemos a este problema. Para contrastar el resto de los valores de la Tabla 4.2 con nuestros datos experimentales, hemos calculado, a partir de la Figura 4.5, las magnetizaciones másica y de volumen de las partículas coloidales de magnetita. En la Figura 4.7 mostramos una representación gráfica de ambas magnitudes en función de la temperatura.

La magnetización de las esferas de magnetita a temperatura ambiente (para el campo aplicado de 209 450 A/m) tiene un valor aproximado de 430 000 A/m, ligeramente inferior al de la bibliografía, pero en muy buen acuerdo con ella (véase Brailsford, pp. 102 y 209). La razón de este hecho se encuentra, principalmente, en que no se realizó el experimento con un campo dentro de la saturación del material, que según se verá en el apartado siguiente, tiene lugar para

valores algo superiores. Además, debe tenerse en cuenta que diferentes rutas de síntesis del material sólido le confieren propiedades ligeramente diferentes, dado que, al tratarse de un material coloidal, su comportamiento magnético difiere del de un sólido común. Por otro lado, según la forma de la curva de la Figura 4.7, la imanación del coloide de magnetita a 0 K rondará

Tabla 4.2: Resumen de las propiedades magnéticas de la magnetita según la bibliografía. μ_m es la permeabilidad magnética relativa máxima; H_C la intensidad del campo correspondiente a μ_m ; H_C el campo coercitivo; B_r la inducción magnética residual o remanente; M_r la magnetización remanente; B_S la inducción magnética de saturación y M_S la magnetización de saturación del material, respectivamente, a temperatura ambiente. B_0 y M_0 los correspondientes a $T = 0$ K.

Bibliografía	Comentario sobre el material	Propiedad	Intervalo de valores
Bozorth, 1968	Partículas sólidas a temperatura de laboratorio	diámetro	[1, 200] μm
		μ_m	[5, 35]
		H_m	[35, 300] Oe [2785, 23 873] A/m
		H_C	[8, 100] Oe [636.6, 7957.7] A/m
		B_r	[35, 800] G [0.0035, 0.8] T
		M_r	[2785.2, 636 619.8] A/m
	Muestra sólida a temperatura de laboratorio	B_S	6100 G = 0.61 T
		M_S	485 423 A/m
		μ_r inicial $\sim \mu_m$	70
Kittel, 1993	Muestra sólida a temperatura ambiente	B_S	6032 G = 0.6032 T
		M_S	480 uem/cm ³ = 4.8×10^5 A/m
Ashcroft y Mermin, 1976	Muestra sólida T = 0 K	B_0	6409 G = 0.6409 T
		M_0	510 uem/cm ³ = 5.1×10^5 A/m
Brailsford, 1966	Muestra sólida T = 0 K	B_S	6400 G = 0.64 T

los $89.5 \text{ A m}^2 \text{ kg}^{-1}$ (a lo sumo), o equivalentemente, $463\,610 \text{ A/m}$.

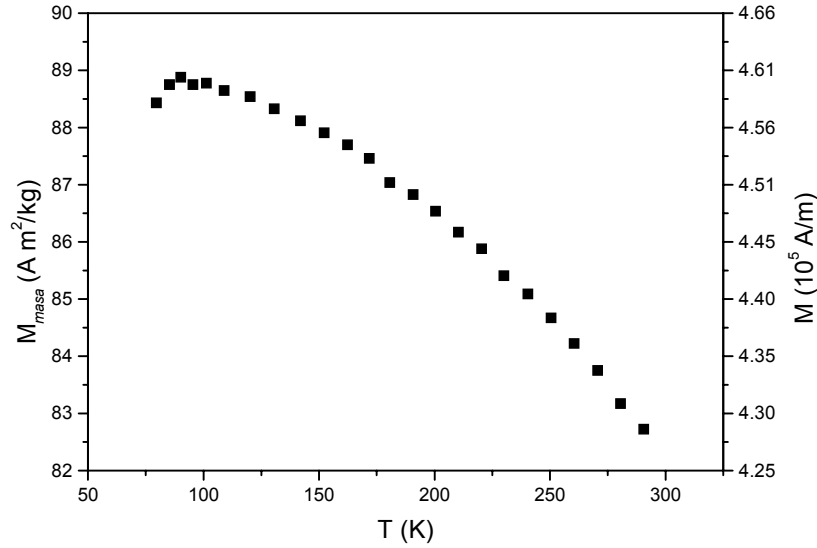


Figura 4.7: Magnetización másica (momento magnético por unidad de masa) y magnetización (calculada a partir de la anterior usando como valor de la densidad de las partículas de magnetita $\rho = 5180 \text{ kg/m}^3$) en función de la temperatura. Ambas magnitudes han sido calculadas a partir de los valores de las curvas de la Figura 4.5.

Recuérdese, además, que los datos de susceptibilidad-temperatura (Figs. 4.5) se obtuvieron con un campo $H = 2.09 \times 10^5 \text{ A/m}$, y que los datos de imanación en función del campo, que después discutiremos, indican que la saturación se produce cuando H está ligeramente por encima de $2 \times 10^5 \text{ A/m}$. Podemos, por tanto, considerar con buena aproximación, que la imanación mostrada en la Fig. 4.7 corresponde a condiciones de saturación, es decir, que podemos decir que la Fig. 4.7 muestra la dependencia con la temperatura de la imanación de saturación de nuestras partículas. De acuerdo con los datos de dicha figura, la imanación de saturación a temperatura ambiente es $M_s \sim 4.27 \times 10^5 \text{ A/m}$. Este valor es próximo, aunque algo inferior, al bibliográfico para la magnetita, que está en torno a $4.8 \times 10^5 \text{ A/m}$ (Tabla 4.2). La imanación de saturación a 0 K es de $5.1 \times 10^5 \text{ A/m}$, valor que se corresponde muy bien con el teórico

$$M_S(0) = n_B N \mu_B \quad [4.2]$$

donde n_B es el número de magnetones de Bohr por molécula (número efectivo de magnetones de

Bohr), y N el número de moléculas por unidad de volumen. En nuestro caso, si usamos $n_B = 4.1$, como ya se mencionó antes, y $N = 1.35 \times 10^{28} \text{ m}^{-3}$ ($N = \rho N_A / P_M$), se obtiene $M_S(0) = 5.12 \times 10^5 \text{ A/m}$, valor muy próximo al experimental.

Está claro que, a cualquier temperatura, la imanación de saturación debe ser menor para una muestra en polvo que para una porción continua del material, dado que la existencia de superficies de partícula impone a la imanación de la muestra condiciones que no están presentes en el volumen, para el cual la imanación está condicionada por la extensión y orientación de los dominios magnéticos y por el orden de los momentos magnéticos individuales dentro de cada dominio. Como ya hemos dicho, este orden está favorecido por la interacción de canje y se destruye como consecuencia de la agitación térmica. Por consiguiente, podemos escribir, para la dependencia de la imanación de saturación M_S con la temperatura T la siguiente expresión:

$$\frac{M_S(T)}{M_S(0)} = \frac{2J+1}{2J} \coth\left(\frac{3}{2} \frac{2J+1}{J+1} \frac{M_S(T)}{M_S(0)} \frac{\theta_C}{T}\right) - \frac{1}{2J} \coth\left(\frac{3}{2(J+1)} \frac{M_S(T)}{M_S(0)} \frac{\theta_C}{T}\right) \quad [4.3]$$

donde $M_S(0)$ viene dada por la ecuación [4.2], y θ_C es la temperatura de Curie. En el caso de los iones de elementos de transición del grupo del hierro, formando parte de sólidos aislantes, el bloqueo (“*quenching*”) del momento angular orbital debido al campo cristalino, hace que sólo el momento magnético de espín contribuya al momento magnético neto de cada ión (Ashcroft y Mermin, 1976). Esto significa que el valor adecuado para J sería $5/2$ para el ión Fe^{3+} y 2 para el Fe^{2+} . En el caso de un cristal de magnetita, puesto que, como se ha mencionado, los momentos magnéticos de los iones férrico se anulan entre sí en cada molécula, el valor a utilizar para el número cuántico J (suponiendo que este material se comportase como un ferromagnético) habría de ser 2 .

En tal caso, podemos comparar estos últimos con la predicción teórica de la ecuación [4.3] para distintos valores de J , y usando siempre el valor $\theta_C = 858 \text{ K}$. La Figura 4.8 muestra esta comparación (tomando $M_0 = 463\,610 \text{ A/m}$), y en ella hemos incluido los casos $J = 2$ y $J = \infty$, este último correspondiente al límite clásico (son posibles todas las orientaciones de los momentos

magnéticos individuales respecto al campo magnético externo), que nos lleva a la ecuación de Langevin del paramagnetismo. Como se puede observar, esta última subestima la imanación del material ferrimagnético.

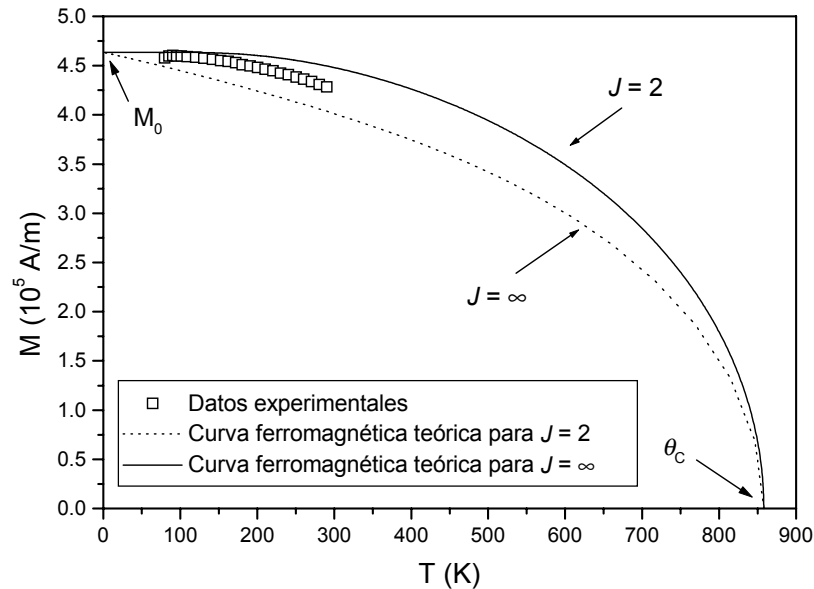


Figura 4.8: Comparación entre la magnetización de saturación del coloide de magnetita en función de la temperatura absoluta con las curvas ferromagnéticas teóricas para los valores $J = 2$ y $J = \infty$. $M_0 = 463\,610$ A/m, $\theta_C = 858$ K.

Es interesante notar el hecho de que la imanación de la magnetita no sigue exactamente la ec. [4.3] en cuanto a su dependencia con la temperatura. La imanación es menor que la que se tendría con $J = 2$, y decrece más rápidamente con la temperatura. Para explicar este hecho, podemos acudir a la teoría de Néel del ferrimagnetismo (Brailsford, 1966), según la cual el comportamiento, esencialmente ferromagnético, de las ferritas se debe a tres interacciones de canje llamadas de *supercanje*, que son mediadas por los iones oxígeno no magnéticos. Una de ellas, la más intensa, tiende a producir la orientación antiparalela de los iones de los sitios tetraédricos (A) respecto a los octaédricos (B). Las otras dos corresponden a las interacciones AA y BB. En un dominio cualquiera, la imanación espontánea es igual a la diferencia $\mathbf{M}_A - \mathbf{M}_B$ entre las imanaciones correspondientes a cada subred; al aumentar la temperatura, la agitación térmica se opone al orden creado por el campo molecular y, alcanzada cierta temperatura -a la que se

anule cualquiera de las imanaciones \mathbf{M}_A o \mathbf{M}_B -, la interacción AB desaparece. Podemos, por tanto, esperar una única temperatura de Curie para la ferrita. Si enfriamos la muestra por debajo de esta temperatura, aumentarán progresivamente las imanaciones \mathbf{M}_A y \mathbf{M}_B . Esta variación térmica puede ser diferente para las imanaciones de las subredes A y B, por lo que la dependencia con la temperatura de la imanación espontánea $\mathbf{M}_A - \mathbf{M}_B$ puede diferir considerablemente del comportamiento ferromagnético ideal.

4.3.3. Curva de primera imantación y ciclo de histéresis.

La fuente principal de información acerca de las propiedades magnéticas de un material ferrimagnético como la magnetita es la evaluación de la dependencia con el campo de la magnetización a temperatura constante y, en particular, las características del ciclo de histéresis (Herpin, 1968; Della Torre, 1999). Por ello, el estudio de las propiedades magnéticas de la magnetita se completa con la determinación de la curva de primera imantación y el ciclo de histéresis. En la Figura 4.9 presentamos los datos experimentales de la curva de primera

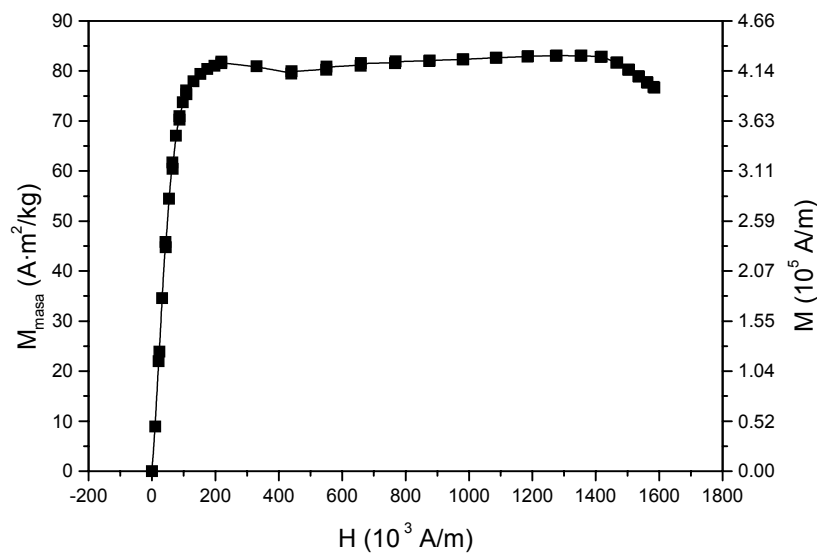


Figura 4.9: Curva de primera imantación de la magnetita expresada en términos de M_{masa} y M , a temperatura ambiente (293 K).

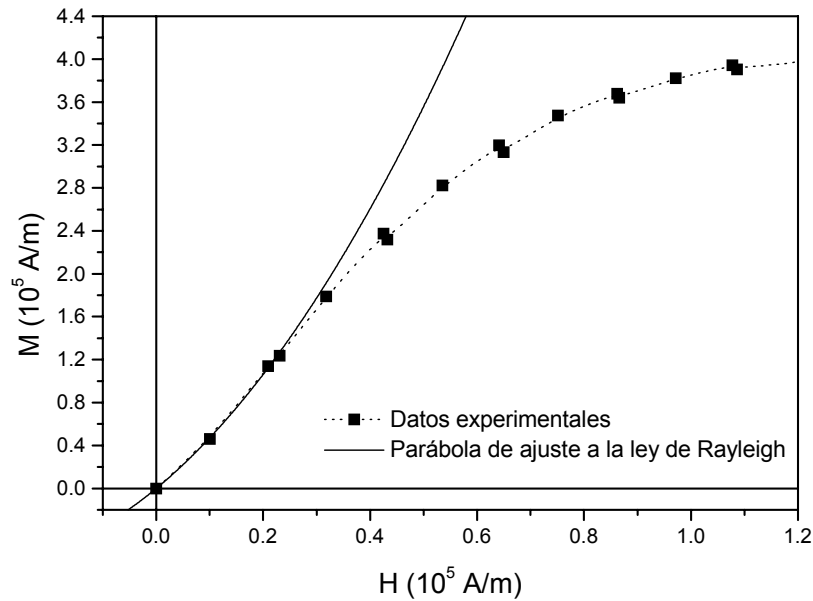


Figura 4.10: Detalle de la curva de primera imantación de la magnetita (Figura 4.10) y ajuste de una parábola a los datos (para campos aplicados bajos), según indica la regla de Rayleigh expresada por la ecuación [4.1].

imanación, en términos de M_{masa} y $M-H$, a temperatura ambiente (293 K), y en la Figura 4.10 un detalle de la gráfica anterior junto con un ajuste a una parábola de los valores para campos bajos, para los cuales se cumple la ecuación [4.1].

Aunque el ajuste a la regla o ley de Rayleigh se ha realizado sobre pocos datos, proporciona unos primeros valores de las constantes χ_α (susceptibilidad inicial) y β (constante de Rayleigh) para nuestra muestra de magnetita:

$$\chi_\alpha = 4.1 \pm 0.4$$

$$\beta = 0.00006 \pm 0.00002 \text{ m/A}$$

A partir del valor de χ_α se obtiene un valor de 5.1 para la permeabilidad magnética relativa inicial, superior al de 3 que se obtuvo en el ensayo susceptibilidad-temperatura para la temperatura ambiente, y dentro del intervalo de valores experimentales de Bozorth (1968). Ya

se comentó anteriormente que se esperaba un valor para μ_r inicial (aproximadamente igual a μ_r máxima en la magnetita, hecho que se comprobará a continuación) ligeramente superior a 3, dentro o próximo al intervalo 5–35. Esto se confirma en la Figura 4.11, en la que se representan gráficamente la permeabilidad magnética y la permeabilidad magnética relativa de las partículas

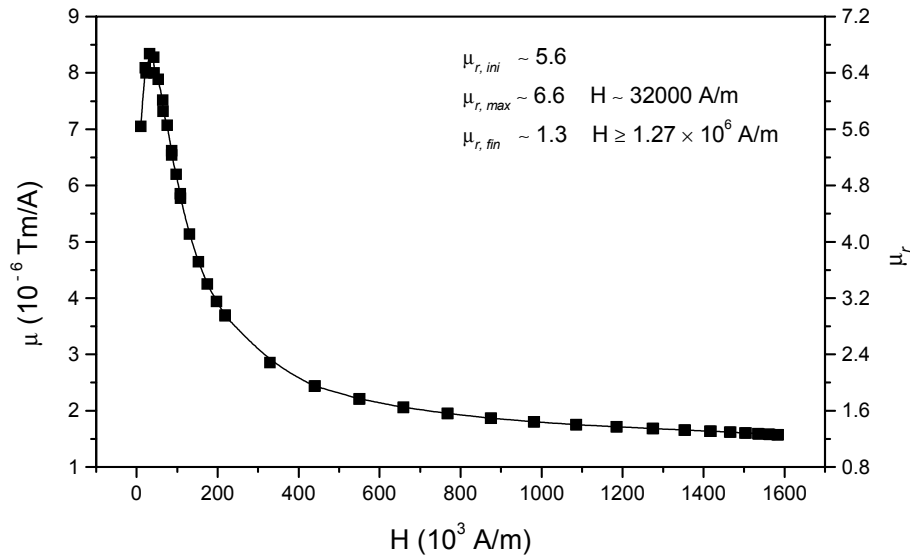


Figura 4.11: Permeabilidades magnética (μ) y magnética relativa (μ_r) de las partículas de magnetita, calculadas como cociente B/H a partir de los datos de la Figura 4.9, en función del campo magnético aplicado. $T = 293$ K.

de magnetita, calculadas como cociente B/H , a partir de los datos de la magnetización (Figura 4.9), en función del campo aplicado. Obsérvese la típica forma de la curva de los materiales ferro- y ferrimagnéticos, con un valor máximo distinto del inicial (aunque muy próximo a él en nuestro caso) y una posterior disminución hasta alcanzar una relajación o valor de saturación para campos altos. La permeabilidad magnética relativa tiene un valor inicial aproximadamente igual a 5.6, muy próximo a su valor máximo de 6.6, que se produce para un campo H_{max} aplicado de aproximadamente 31 750 A/m. Estos dos últimos valores están en buen acuerdo con datos de la bibliografía (Bozorth, 1968, p. 243). El valor de μ_r inicial que acabamos de dar es muy acorde con el de 5.1 obtenido a partir del ajuste a la ley de Rayleigh. Para campos aplicados muy grandes, mayores o del orden de 1.27×10^6 A/m, μ_r se relaja alcanzando un valor límite final de 1.3. Para un campo aplicado de 210 000 A/m, μ_r tiene un valor aproximado de 3.8, muy próximo

al de 3 de la Figura 4.6, y en buen acuerdo con ella.

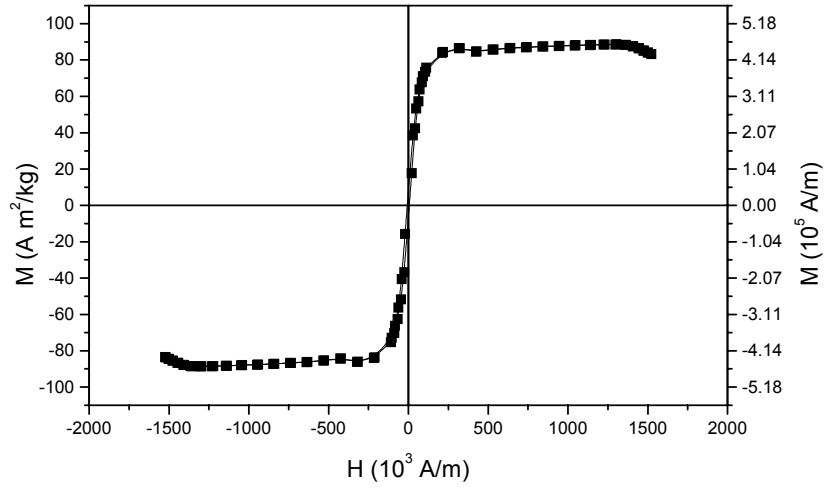


Figura 4.12: Ciclo de histéresis, $M_{masa}-H$ y $M-H$, de las partículas de magnetita, obtenido a temperatura ambiente (293 K).

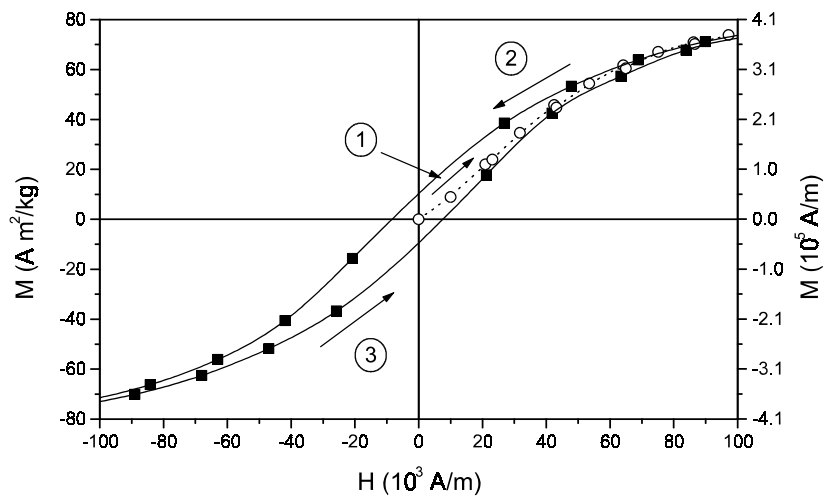


Figura 4.13: Detalle del ciclo de histéresis de las partículas de magnetita (Figura 4.12) y curva de primera imanación ($T = 293$ K). Los números entre círculos indican la secuencia en el experimento.

En la Figura 4.12 mostramos los resultados experimentales del ciclo completo de histéresis del coloide de magnetita (curvas $M_{masa}-H$ y $M-H$), obtenido a temperatura ambiente (20°C) variando el campo magnético aplicado entre -19 y $+19$ kOe (-16×10^5 y 16×10^5 A/m). Un detalle de la misma junto con la curva de primera imanación se presenta en la Figura 4.13. Como puede observarse, se trata de un ciclo muy estrecho, característico de los materiales

magnéticos blandos, con bajos valores de campo coercitivo ($H_c \sim 100$ Oe = 6500 A/m) y de imanación (másica) remanente ($M_R \sim 7.5\text{--}8$ A m²/kg, que equivale a 38 850–41 440 A/m, usando el valor ya citado para la densidad de la magnetita), dentro del intervalo dado por Bozorth (1968). La imanación másica de saturación, M_s , es bastante elevada, de unas 88 uem/g (ó A m²/kg) (Gómez-Lopera y cols., 1999, 2001), lo que equivale a 0.573 T para el producto $\mu_0 M_s$, en buen acuerdo con los datos bibliográficos sobre la magnetita (Ashcroft y Mermin, 1976; Bozorth, 1968; Morrish, 1965; véase la Tabla 4.2). La razón o relación de cuadratura (cociente M_R/M_s) de estas partículas es ~ 0.09 , muy inferior a la de otras cerámicas magnéticas, como por ejemplo la maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) o la ferrita de bario ($\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$). Por comparación, mencionemos que para partículas de maghemita con forma de huso de longitud entre 0.3 y 0.8 μm y razón axial entre 3 y 8, el campo coercitivo (a temperatura ambiente) tiene valores entre 200 y 400 Oe y la razón de cuadratura tiene un valor dentro del intervalo 0.3–0.8 (Ozaki y Matijevic, 1985). En el caso de partículas de ferrita de bario de unos 50 nm de diámetro (Chen y Chen, 2001) su valor es 0.51. En nuestro caso, hemos realizado determinaciones similares con partículas esféricas de hematites

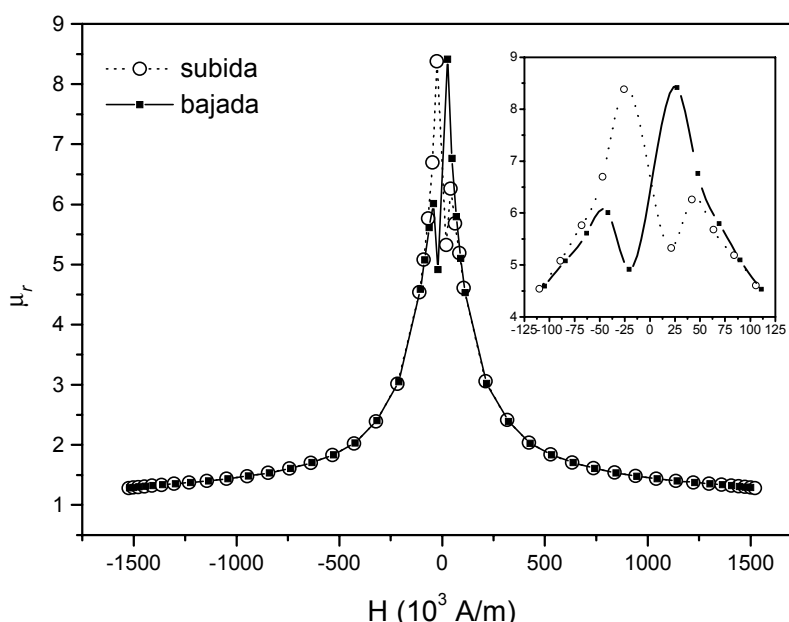


Figura 4.14: Variación de la permeabilidad magnética relativa de las partículas de magnetita, calculada como cociente B/H , según varía el campo magnético aplicado cuando se realiza un ciclo completo de histéresis. $T = 293$ K.

($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$, el otro óxido de hierro) de 60 nm de diámetro, y las magnetizaciones remanente y de

saturación, a temperatura ambiente, encontradas son de 0.1 y 0.7 A·m²/kg (Plaza y cols., 2001) respectivamente, de modo que la razón de cuadratura tiene el valor $S = 0.14$, que hace mérito al débil comportamiento ferromagnético del material, debido a la transición presentada por el mismo entre un antiferromagnetismo perfecto e imperfecto, comportamiento magnético denominado antiferromagnetismo inclinado o triangular (“canted antiferromagnetism”; Morrish, 1994).

Para terminar esta discusión, en la Figura 4.14 mostramos la permeabilidad magnética relativa calculada como cociente B/H a partir de los datos de la Figura 4.12, en función del campo magnético aplicado, cuando se completa un ciclo de histéresis, así como un detalle para campos aplicados bajos. En esta gráfica puede apreciarse que μ_r alcanza un valor máximo de 8.4 para un campo magnético aplicado de -25 800 A/m en la subida y de 26 900 A/m en la bajada. Este valor máximo es ligeramente superior al de 6.6 obtenido a partir de la curva de primera imanación.

4.4. Partículas compuestas.

Puesto que el posible carácter magnético de las partículas compuestas ha de provenir del de los núcleos de magnetita, esperamos a priori que la intensidad de la respuesta magnética de este material sea inferior a la de las partículas de magnetita. Como veremos a continuación, esto es precisamente lo que se comprueba experimentalmente, hecho que vuelve a confirmar la presencia del polímero. Adelantemos que, aunque se produce tal reducción de las propiedades magnéticas, la respuesta de las partículas frente a un campo magnético externo aplicado sigue siendo suficiente para nuestros propósitos. Volveremos sobre este tema en el Capítulo 7 de la Memoria, dedicado a la estabilidad de los coloides en presencia y ausencia de un campo magnético externo aplicado.

4.4.1. Curva de primera imanación y ciclo de histéresis.

En la Figura 4.15 mostramos la curva de primera imanación, en términos de M_{masa} y $M-H$, del coloide magnetita/PLA a temperatura ambiente (293 K), y en la Figura 4.16 un detalle de la

gráfica anterior junto con un ajuste de una parábola a los valores para campos bajos, para los cuales se cumple la ley de Rayleigh [4.1].

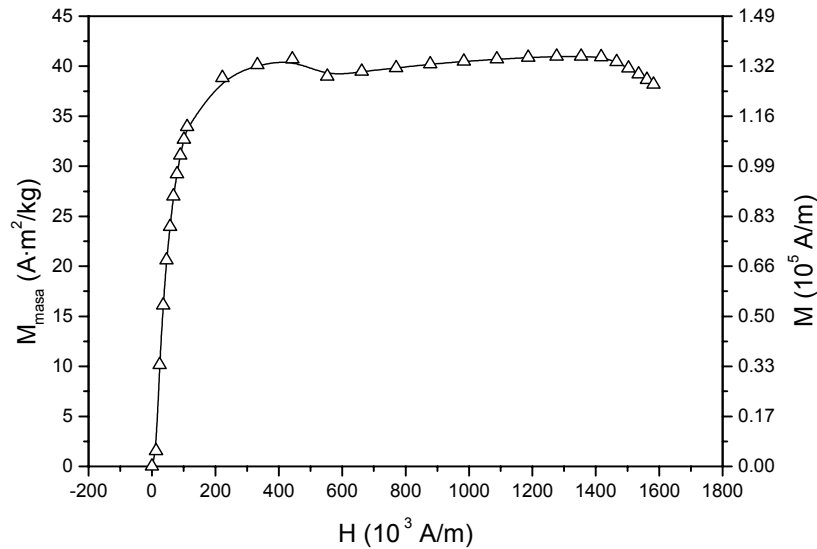


Figura 4.15: Curva de primera imantación del coloide magnetita/PLA expresada en términos de M_{masa} y M , a temperatura ambiente (293 K). $\rho = 3300 \text{ kg/m}^3$.

Para calcular la imanación M , utilizamos, en primera aproximación, la densidad de las partículas mixtas deducida de los datos de imanación másica de saturación de las Figs. 4.7 y 4.15 y el dato de que las partículas de PLA tienen densidad 1.76 g/cm^3 (v. Cap. 3) e imanación nula. Si admitimos una relación lineal entre M_s y la densidad ρ , tendremos

$$M_s = a + b \cdot \rho \quad [4.5]$$

y los coeficientes a y b se obtienen de los puntos $(1.76 \text{ g/cm}^3, 0)$ (PLA) y $(5.18 \text{ g/cm}^3, 88 \text{ Am}^2/\text{kg})$ (magnetita). Con los datos de la Figura 4.15, se estima que ρ es 3.3 g/cm^3 para las partículas mixtas. En lo que sigue, para los cálculos que lo requieran, utilizaremos este valor de densidad para tales partículas.

Si ahora calculamos con este dato la superficie ideal del sólido compuesto, al igual que hicimos en el Capítulo 3 con los otros dos tipos de coloide, obtenemos el resultado aproximado

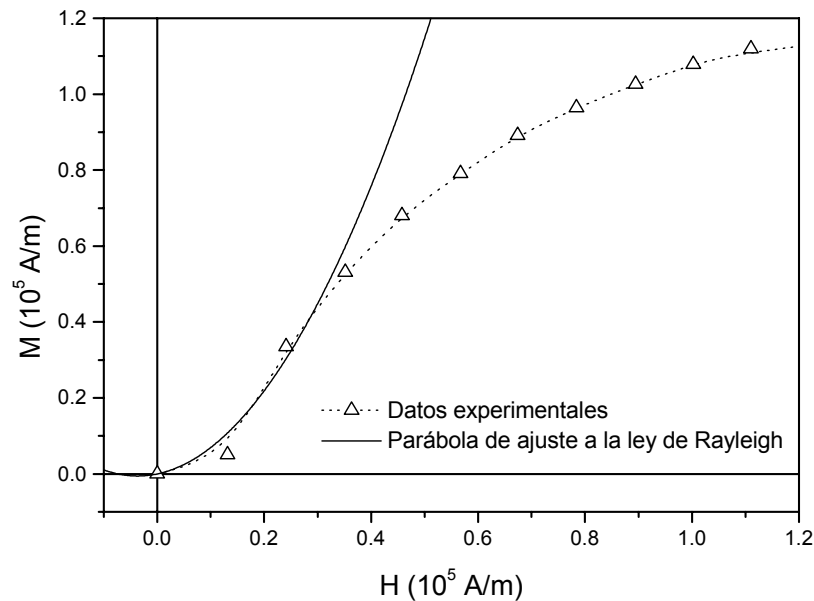


Figura 4.16: Detalle de la curva de primera imantación de las partículas de magnetita/PLA (Figura 4.15) y parábola de ajuste a los datos (para campos aplicados bajos), según indica la regla de Rayleigh expresada por la ecuación [4.1].

de $10 \text{ m}^2/\text{g}$, unas 3.5 veces mayor que el experimental. Si suponemos que la superficie específica obtenida experimentalmente está bien medida, tenemos que concluir que el tamaño de las partículas compuestas es unas 3.5 veces mayor del que se obtuvo por métodos geométricos a partir de imágenes fotográficas. Por tanto, es razonable pensar que existan agregados de dos o tres partículas en el coloide compuesto o, como se comentó en el capítulo anterior, la fácil agregación de las partículas de magnetita parece dificultar la formación de unidades individuales de magnetita recubierta de PLA, y parece más probable que una capa simple de PLA encierre a más de una partícula de magnetita. Esto no es un inconveniente demasiado grande, ya que, aun así, el tamaño del coloide magnetita/PLA apenas sobrepasaría la media micra de diámetro medio. Este problema habrá de investigarse más exhaustivamente en un futuro.

Tal y como esperábamos, las partículas mixtas exhiben un comportamiento magnético global similar al de las partículas de magnetita, hecho que se confirma en el ciclo de histéresis y las propiedades derivadas. La presencia de la cubierta de PLA en estas partículas se evidencia

por el hecho de que la magnetización (masa) de saturación, M_s , de las partículas núcleo/recubrimiento se encuentra en torno a la mitad de la correspondiente a la magnetita pura ($M_s \sim 40 \text{ A m}^2/\text{kg}$, o utilizando la densidad calculada, $\sim 12\,120 \text{ A/m}$), y la dependencia inicial magnetización-campo es más escarpada en el último caso (véase la Figura 4.10). No obstante, las esferas compuestas todavía muestran suficiente magnetización como para que sus propiedades magnéticas sean útiles desde el punto de vista de la tecnología de portadores magnéticos (Gómez-Lopera y cols., 2001).

El ajuste a la ley de Rayleigh no es tan bueno como el de las partículas de magnetita, ya que se dispone de pocos datos y el valor para $0.13 \times 10^5 \text{ A/m}$ probablemente es erróneo. De todos modos, con el ajuste sólo pretendemos evidenciar la similitud en el comportamiento magnético de este material y los núcleos de magnetita. Los valores de las constantes χ_α (susceptibilidad inicial) y β (constante de Rayleigh) son:

$$\chi_\alpha = 0.3 \pm 0.5$$

$$\beta = 0.00004 \pm 0.00002 \text{ m/A}$$

El valor de χ_α no se conoce, por tanto, con precisión suficiente; sin embargo, el de β sí es más aceptable, y muy parecido al de la magnetita, lo cual evidencia el similar comportamiento magnético de ambos coloides. La permeabilidad magnética relativa inicial tiene el valor $\mu_{r, \text{inicial}} = \chi_\alpha + 1 = 1.3$, unas 4 veces inferior al de 5.1 de la magnetita.

En la Figura 4.17 se representan gráficamente la permeabilidad magnética y la permeabilidad magnética relativa de las partículas mixtas, calculadas como cociente B/H , a partir de los datos de la magnetización (Figura 4.15), en función del campo aplicado. Al igual que con las partículas de magnetita (Figura 4.11), la curva tiene la típica forma de los materiales ferro- y ferrimagnéticos. Ahora, el valor máximo es menos próximo al inicial que en el caso de la magnetita, y se sigue observando una posterior disminución hasta alcanzar una relajación o valor de saturación para campos altos. La permeabilidad magnética relativa tiene un valor inicial aproximadamente igual a 1.4, menos próximo a su valor máximo de 2.5 que en el caso de la

magnetita, y se produce para un campo H_{max} aplicado de aproximadamente 35 200 A/m, algo superior al de la magnetita (31 750 A/m).

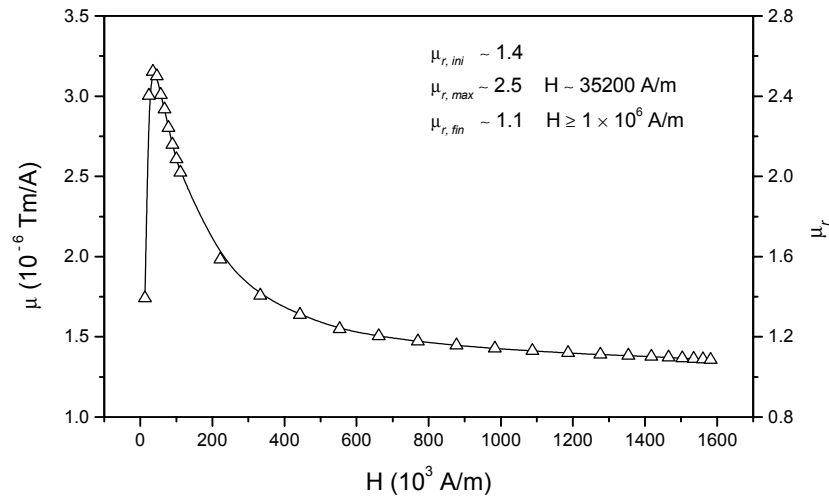


Figura 4.17: Permeabilidades magnética (μ) y magnética relativa (μ_r) de las partículas de magnetita/PLA, calculadas como cociente B/H a partir de los datos de la Figura 4.15, en función del campo magnético aplicado. $T = 293$ K.

Nótese que el valor de μ_r inicial es idéntico al obtenido a partir del ajuste a la ley de Rayleigh. Probablemente, y de acuerdo con la forma de la curva para la magnetita (Figura 4.11), su valor real sea más próximo a 2, lo cual diría que la susceptibilidad inicial tendría un valor próximo a 1. Para campos aplicados muy grandes, mayores o del orden de 1×10^6 A/m, μ_r se relaja alcanzando un valor límite final de 1.1, casi idéntico al de 1.3 de la magnetita.

En la Figura 4.18 mostramos los resultados experimentales del ciclo completo de histéresis del coloide de magnetita/PLA, obtenido a temperatura ambiente (20°C) variando el campo magnético aplicado entre -19 y $+19$ kOe (-16×10^5 y 16×10^5 A/m), así como el ciclo de histéresis de la magnetita para su comparación. Un detalle de la misma, sólo para la magnetita/PLA, junto con la curva de primera imanación, se presentan en la Figura 4.19. El ciclo, muy estrecho, viene heredado de la magnetita, aunque ahora está más horizontal. En este caso, el campo coercitivo tiene un valor $H_c \sim 6900\text{--}9600$ A/m ($\sim 87\text{--}121$ Oe) casi como el de la magnetita, y la magnetización (masa) remanente $M_R \sim 4.5$ A m²/kg (que equivale a 14 850 A/m)

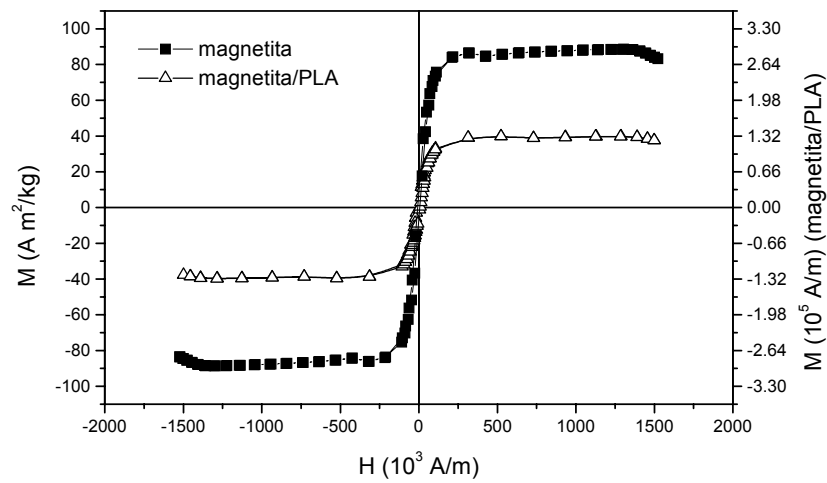


Figura 4.18: Ciclos de histéresis, $M_{masa}-H$, de las partículas de magnetita y magnetita/PLA, obtenidos a temperatura ambiente (293 K). Se ha tomado el valor 3300 kg/m³ como densidad de las partículas compuestas para calcular la magnetización M de estas, cuya escala viene a la derecha de la gráfica.

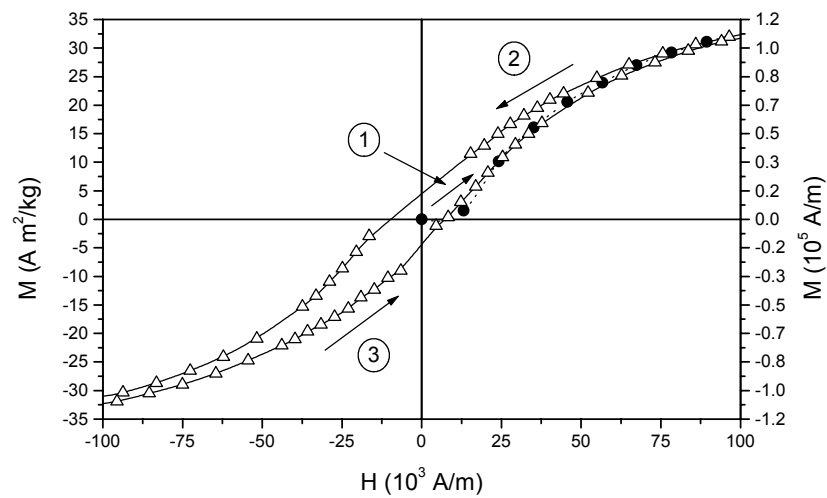


Figura 4.19: Detalle del ciclo de histéresis del coloide magnetita/PLA (Figura 4.18) y curva de primera imantación ($T = 293$ K). Los números entre círculos indican la secuencia en el experimento.

casi la mitad que la de la magnetita. Como ya dijimos, la imantación de saturación, M_s , es aproximadamente la mitad que la de la magnetita, unas 40 uem/g (o A m²/kg), lo que equivale a 0.26 T (usando el mismo valor de la densidad) para el producto $\mu_0 M_s$. Por su parte, la razón o relación de cuadratura es ~ 0.11 , prácticamente idéntica a la de la magnetita.

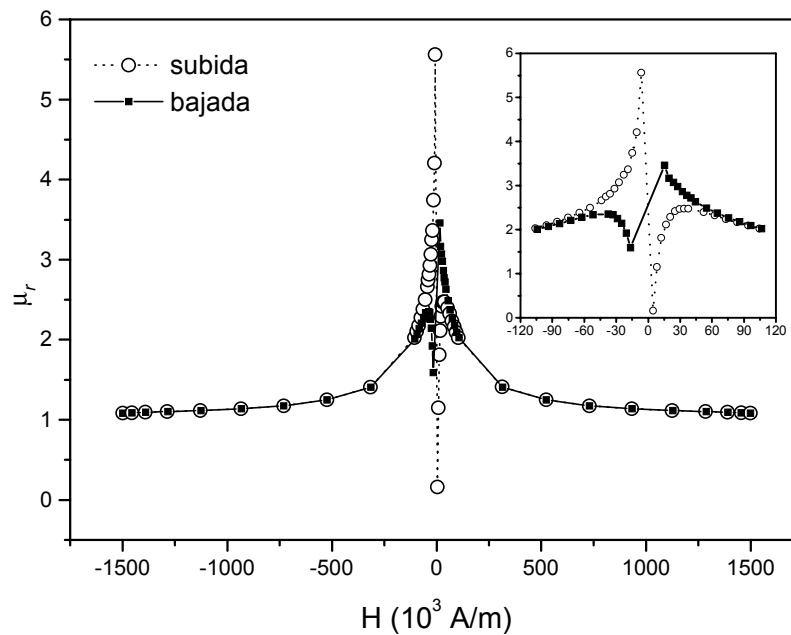


Figura 4.20: Variación de la permeabilidad magnética relativa de las partículas de magnetita/PLA, calculada como cociente B/H , según varía el campo magnético aplicado cuando se realiza un ciclo completo de histéresis. $T = 293 \text{ K}$.

Para terminar, al igual que con las partículas de magnetita, en la Figura 4.20 mostramos la permeabilidad magnética relativa de las partículas mixtas, calculada como cociente B/H a partir de los datos de la Figura 4.18, en función del campo magnético aplicado, cuando se completa un ciclo de histéresis, así como un detalle para campos aplicados bajos. En esta gráfica puede apreciarse que μ_r alcanza un valor máximo de 5.6 para un campo magnético aplicado de -6525 A/m en la subida y de 3.5 para un campo de $15\,400 \text{ A/m}$ en la bajada, siendo todos los valores inferiores en magnitud a los correspondientes de la magnetita.

Hay una ostensible diferencia entre los valores máximos de μ_r en la subida y la bajada debida a la ligera asimetría entre ambas ramas del ciclo (véase la Figura 4.19). Además, comparados estos valores con el de 2.5 obtenido a partir de la curva de primera imanación, queda más patente dicha asimetría, producto de la alta dificultad de estos experimentos. El valor ~ 3.5 obtenido en la rama de bajada es, probablemente, el más real, y es del orden del señalado en la Figura 4.17.

En conclusión, en el material compuesto se ha producido una reducción general en la magnitud de los parámetros magnéticos con respecto a los de la magnetita, hecho indicativo de la existencia del recubrimiento de polímero y de que las propiedades magnéticas del primer material son una herencia directa de las del segundo. Queda, por tanto, demostrada la utilidad del coloide compuesto como potencial vehículo de transporte magnético, pero falta por comprobar cuál es la respuesta del sólido cuando se encuentra en suspensión, lo cual se realizará en el Capítulo 7 de la Memoria.

BIBLIOGRAFÍA

-) Albella Martín, J. M. y Martínez Duart, J. M. (1984), Física de Dieléctricos. Aplicación a los Materiales y Dispositivos Electrónicos. Marcombo Boixareau Eds., Barcelona, Caps. I, II, III y IX.
 -) Ashcroft, N. W., Mermin, N. D. (1976), *Solid State Physics*, HRW International Editions, Philadelphia, USA.
 -) Brailsford, F. (1966), “*Physical Principles of Magnetism*”, D. Van Nostrand Company LTD., London.
 -) Bothoriz, R. M. (1968), “*Ferromagnetism*”, D. Van Nostrand Company, Inc., Princeton, New Jersey.
 -) Chen, D. H., Chen, Y. Y. (2001), *J. Colloid Interface Sci.* **235**, 9–14.
 -) Comstock, L. R. (1999), Introduction to Magnetism and Magnetic Recording, Wiley, N. York, Caps. I, II y III.
 -) Della Torre, E. (1999), “*Magnetic Hysteresis*”. Institute of Electrical and Electronics Engineers, New York.
 -) Ellis, A. B., Payne, A., Breitzer, J., Widstrand, C. (julio, 2002), “Chemistry 801. Nanostructured Materials and Interfaces”, “Lecture notes. Tuesday, Feb. 6”, <http://www.chem.wisc.edu/courses/801/Spring00/index.html>.
 -) Gaines, R. V., Skinner, H. C. W., Foord, E. E., Mason, B., Rosenzweig, A., King, V. T., Dowty, E. (1997), “Dana’s New Mineralogy”, Ed. John Wiley & Sons, Inc., New York.
 -) Giacovazzo, C., Monaco, H. L., Viterbo, D., Scordari, F., Gilli, G., Zanotti, G., Catti, M. (1995), “*Fundamentals of Crystallography*”. C. Giacovazzo, Editor. International Union of Crystallography, Oxford University Press, Oxford.
 -) Gómez-Lopera, S.A., Plaza, R., Delgado, A.V. (1999), “Caracterización Superficial de Partículas Coloidales Compuestas de Núcleo Magnético y Recubrimiento Polimérico Biodegradable”, *VI Reunión de Materiales*, San Sebastián.
 -) Gómez-Lopera, S. A., Plaza, R. C., Delgado, A. V. (2001), “Synthesis and Characterization of Spherical Magnetite/Biodegradable Polymer Composite Particles”, *J. Colloid Interface Sci.* **240**, 40.
-

-
-) Herpin, A. (1968), *"Théorie du Magnetisme"*, Institut National des Sciences et Techniques Nucléaires, Paris, 803.
 -) Kittel, C. (1993), *Introducción a la Física del Estado Sólido*, 3ª Edición, Ed. Reverté, S.A., Barcelona, Caps.14, 15, 16, pp. 471, 522, 523 y ss.
 -) Klockmann - Ramdohr (1961), *Tratado de Mineralogía*, Ed. Gustavo Gili, S.A., 422.
 -) McGuire, T. R. y Flanders, P. J. (1969), en "Magnetism and Metallurgy", **1**, (A. Berkowitz y E. Kneller, Eds.), Cap. IV. Academic Press, New York, London.
 -) Michel, A. (1966), *Phénomènes Magnétiques et Structure*, Masson et C^{ie}, Editeurs, Paris, 100, 117.
 -) Morrish, A. H. (1965), *"The Physical Principles of Magnetism"*, Wiley, N. York.
 -) Morrish, A. H. (1994), "Canted Antiferromagnetism: Hematite", World Scientific, Singapore.
 -) Nesse, W. D. (1991), *"Introduction to Optical Mineralogy"*, Ed. Oxford University Press, New York.
 -) Ozaki, M., Matijevic, E. (1985), *J. Colloid Interface Sci.* **107**, 199–203.
 -) Plaza, R. C., Gómez-Lopera, S. A., Delgado, A. V. (2001), "Magnetic Properties of Composite Hematite/YttriumOxide Colloidal Particles", *J. Colloid Interface Sci.* **240**, 48–53.
 -) Smith, W. F. (1990), "Principles of Materials Science and Engineering", 2nd ed., *McGraw-Hill series in materials science and engineering*, McGraw-Hill, Inc., New York, Cap. 11, 635.
 -) The EUROMIN project (julio, 2002), "EUROMIN terminology", "Minerals terminology", "codiga - ingles - aleman - castellano - catalan - cristal - frecuencia - presentaci", <http://cri.ensmp.fr/euromin/terminologie/spain.html>.
 -) Weas, R. C., Astle, M. J. y Beyer, W. H. (Eds.) (1986), "Handbook of Chemistry and Physics", 66th ed. CRC Press, Boca Raton, Florida.
-

CAPÍTULO 5

PROPIEDADES ELÉCTRICAS

SUPERFICIALES:

POTENCIAL ZETA

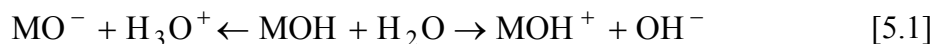
5. PROPIEDADES ELÉCTRICAS SUPERFICIALES: POTENCIAL ZETA.

5.1. Introducción: fenómenos electrocinéticos y potencial ζ .

5.1.1. La doble capa eléctrica.

Admitimos como un hecho experimental que la mayoría de los sólidos adquieren carga eléctrica superficial cuando se dispersan en un medio líquido polar, en particular, una disolución acuosa de electrolito. Los orígenes de esta carga son variados e incluyen (Delgado y Arroyo, 2002; Hunter 1981, 1987; Lyklema, 1987, 1995):

- *Adsorción preferencial de iones en disolución.* Es el caso de surfactantes iónicos o polielectrolitos.
- *Adsorción-desorción de iones de la red cristalina.* Así adquieren su carga las partículas de haluros de plata en disoluciones que contienen iones Ag^+ o haluro.
- *Disociación de grupos superficiales.* Este es el caso que más nos interesa en el contexto de este trabajo, dado que así generan su carga muchos polímeros y la mayoría de los óxidos metálicos. Por ejemplo, los grupos ácidos del tipo sulfato o carboxilo son responsables de la carga negativa de muchos polímeros aniónicos; en estos materiales, cuando el pH está por encima del pK_a de estos grupos superficiales, la mayoría de ellos estarán ionizados, quedando la partícula cargada negativamente. Si se trata de óxidos metálicos, los grupos anfóteros MOH (M es el metal) pueden generar carga positiva o negativa, dependiendo del pH:



Se dice, por ello, que H^+ y OH^- son *iones determinantes del potencial (idp)*.

Sea cual sea el mecanismo (y, en muchos casos, puede que participe más de uno de los

citados), la carga neta superficial habrá de ser compensada por los iones de la disolución con objeto de mantener la electroneutralidad del sistema. Al conjunto de la superficie cargada y la distribución de carga en sus proximidades se le conoce como *doble capa eléctrica (DCE)*, y mantendremos esta denominación clásica aun cuando puede haber tres o más capas entre la superficie y el electrolito neutro lejos de ella.

En efecto, cerca de la superficie, o sobre ella, situamos las cargas (generadas como se ha comentado) que suponemos se distribuyen de modo homogéneo en dos dimensiones, pudiéndose definir, entonces, la *densidad de carga superficial*, σ_0 , (v. Fig. 5.1) a veces llamada *carga titulable* o *valorable*, dado que es posible en algunas ocasiones determinarla experimentalmente mediante valoración conductimétrica o potenciométrica. Al correspondiente potencial eléctrico se le denomina *potencial superficial*, ψ_0 .

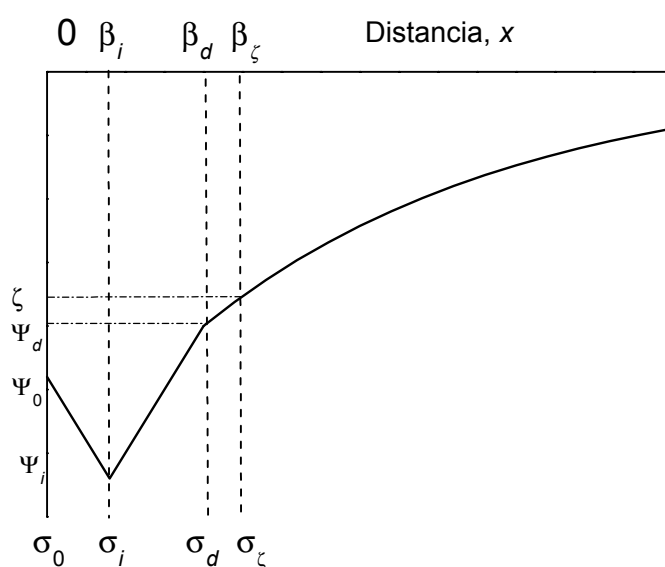


Figura 5.1: Representación esquemática de la distribución de carga y potencial en una interfase cargada negativamente.

En las proximidades de la superficie pueden situarse iones que sean capaces de interactuar específicamente con el sólido: su distancia a éste será del orden del radio iónico, dado que se supone que pierden su carga de hidratación, al menos en la dirección de la superficie. Llamaremos σ_i a la densidad de carga asociada a este plano de átomos, que localizamos a una

distancia β_i de la superficie, y ψ_i al correspondiente potencial, conocido a veces como *potencial de Stern*. Debe mencionarse aquí que las interacciones de estos iones con la superficie no pueden ser exclusivamente electrostáticas, pues pueden hacer más negativa, por ejemplo, una superficie que ya es negativa. Lo usual es admitir que esas interacciones son químicas, aunque estrictamente esto no siempre es cierto, de modo que, además de enlaces covalentes o iónicos podría haber atracciones van der Waals, puentes de hidrógeno, etc.

Si nos alejamos aún más de la superficie sólida, hasta una distancia β_d (del orden de un radio iónico hidratado) y mayor, encontraremos iones que sólo tienen interacciones electrostáticas con la superficie, pero están también sometidos a colisiones con las moléculas de disolvente. Por ello, esta tercera capa de iones se distribuye en un cierto volumen de disolución y estará caracterizada por una densidad de carga volúmica, $\rho(x)$ (suponemos interfase plana, y x es la distancia normal a esta superficie). A pesar de ello, suele asignarse una densidad de carga superficial σ_d a un plano situado en $x = \beta_d$; está claro que:

$$\sigma_d = \int_{\beta_d}^{\infty} \rho(x) dx \quad [5.2]$$

Si se tratara de una interfase con geometría esférica, y a es el radio de la partícula, se tendría:

$$\sigma_d = \frac{1}{(a + \beta_d)^2} \int_{\beta_d}^{\infty} r^2 \rho(r) dr \quad [5.3]$$

Por su naturaleza, a esta capa se le conoce como *capa difusa* o *parte difusa de la doble capa eléctrica*. Al potencial eléctrico en β_d se le llama *potencial difuso*, Ψ_d . La parte comprendida entre la superficie y $x = \beta_d$ se denomina *capa de Stern* o *parte interna de la doble capa* o *parte densa de la doble capa*. Por completar la terminología, mencionemos que el plano correspondiente a $x = \beta_i$ es el *plano interior de Helmholtz* (IHP), y el correspondiente a $x = \beta_d$ es el *plano exterior de Helmholtz* (OHP).

La distribución de carga y potencial en la parte difusa puede obtenerse de modo

relativamente sencillo considerando que, en equilibrio, si $\Psi(\mathbf{r})$ es el potencial eléctrico en un punto \mathbf{r} , se tendrá:

$$-ez_i \nabla \Psi(\mathbf{r}) - k_B T \ln n_i(\mathbf{r}) = 0, \quad i = 1, \dots, N \quad [5.4]$$

donde se ha supuesto que hay N tipos de iones en la disolución. Su carga es ez_i y $n_i(\mathbf{r})$ es la concentración de cada uno ($i = 1, 2, \dots, N$).

La integración de [5.4] nos da:

$$n_i(\mathbf{r}) = n_i^0(\infty) \exp \left\{ -\frac{ez_i \Psi(\mathbf{r})}{k_B T} \right\} \quad [5.5]$$

siendo $n_i^0(\infty)$ la concentración de equilibrio de iones de tipo i a gran distancia de la superficie, fuera de la DCE. Por lo que se refiere al potencial, usando la ecuación de Poisson se puede escribir,

$$\nabla^2 \Psi(\mathbf{r}) = -\frac{1}{\varepsilon \varepsilon_0} \rho(\mathbf{r}) = -\frac{1}{\varepsilon \varepsilon_0} \sum_{i=1}^N ez_i n_i^0(\infty) \exp \left\{ -\frac{ez_i \Psi(\mathbf{r})}{k_B T} \right\} \quad [5.6]$$

En esta ecuación, $\varepsilon \varepsilon_0$ es la permitividad eléctrica de la disolución. A [5.6] se le conoce como *ecuación de Poisson-Boltzmann*, y su resolución (posible analíticamente sólo en contados casos) permite obtener el potencial en cada punto.

5.1.2. Fenómenos electrocinéticos.

Aunque los mecanismos de *generación de carga superficial* en óxidos coloidales en suspensión hacen a estos sistemas susceptibles de estudio por técnicas de valoración potenciométrica (para la caracterización de la carga), estos métodos de determinación son tediosos y difíciles de realizar en una variedad suficiente de condiciones. Más importante aún es el hecho de que no es la carga o el potencial superficial de las partículas lo que se manifiesta en

muchos fenómenos de interés en las suspensiones coloidales (como es, la coagulación o agregación de partículas). Es aquí donde muestran su utilidad los *fenómenos electrocinéticos* (Delgado y Arroyo, 2002; Hunter, 1981, 1987; Lyklema, 1987, 1995; Overbeek, 1952). Se llama así a un conjunto de procesos que tienen su origen en las interacciones entre movimiento macroscópico y doble capa eléctrica. El comportamiento observado depende del valor del potencial eléctrico en la superficie de separación entre la parte de la doble capa rígidamente unida a la partícula y la parte móvil. Este potencial se conoce como *potencial electrocinético o potencial zeta* (ζ , v. Fig. 5.1), pero la localización de la superficie mencionada (plano de deslizamiento o plano de cizalladura) no se conoce con exactitud: además de los iones de la capa de Stern, una cierta fracción de la capa difusa será solidaria con la superficie cargada, y formará parte de una “unidad” -llamada *unidad electrocinética*- compacta. Es razonable, por ello, suponer que el potencial zeta será algo menor en valor absoluto que el potencial difuso (Ψ_d), correspondiente al inicio de la capa difusa. No obstante, con frecuencia se considera que la diferencia entre ellos no es importante y se usan, de hecho, indistintamente; esta suposición es tanto menos justificable cuanto mayor sea la carga superficial de las partículas.

Ha de mencionarse que ni Ψ_d ni ζ son susceptibles de determinación experimental directa, por lo que las medidas basadas en los procesos electrocinéticos tienen el interés añadido de que permiten estimar valores razonables de ζ , ya que, como veremos a continuación, existen modelos teóricos que relacionan magnitudes determinadas experimentalmente con el valor del potencial zeta de la interfase.

Es fácil comprender el origen de los fenómenos electrocinéticos si se tiene en cuenta la estructura de la doble capa eléctrica (Fig. 5.1). Supongamos que, por ejemplo, se mantiene a las partículas coloidales confinadas en una región comprendida entre dos depósitos de disolución; si hacemos que la disolución fluya por esta región, se transportará carga de la doble capa de las partículas de un depósito al otro, produciéndose la llamada *corriente de flujo*. Si no hay cables de conexión entre los depósitos, la acumulación de carga provocará la aparición de una diferencia de potencial entre ellos; a esta diferencia se le llama *potencial de flujo*, y en estado estacionario,

provoca una corriente iónica de retorno que compensa a la anterior anulando la corriente neta. Otro conjunto de fenómenos está relacionado con el trabajo extra que se requiere para deformar las nubes iónicas difusas: el efecto macroscópico en este caso es un aumento de la viscosidad de la suspensión, conocido como *efecto electroviscoso* (Zurita y cols., 1994).

Supongamos ahora que lo que hacemos es aplicar un campo eléctrico a una suspensión de partículas: este provocará el movimiento relativo de las partículas suspendidas respecto al medio líquido de suspensión (*electroforesis*) o viceversa (*electroósmosis*). En cualquiera de los casos, puesto que la carga de la partícula y la de su doble capa son de signo opuesto, esta y la propia partícula tenderán a desplazarse en sentidos contrarios: el dipolo originado hará que la migración electroforética sea más lenta (fenómeno conocido como efecto de relajación).

Estos ejemplos muestran que los fenómenos electrocinéticos pueden aparecer macroscópicamente de modo distinto. Hay, sin embargo, una teoría electrocinética general que es la base de todos ellos, apareciendo las diferencias exclusivamente como consecuencia de las distintas condiciones iniciales y de contorno. En este trabajo estamos interesados en la electroforesis, por lo que nos centraremos en su estudio exclusivamente.

Aunque la electroforesis fue observada por primera vez por F. Reuss en 1809, las teorías sobre el fenómeno se desarrollaron con lentitud. Así, Helmholtz y Smoluchowski, a finales del siglo XIX, hicieron las primeras contribuciones importantes, si bien restringidas al caso de partículas con doble capa delgada, y hubo que esperar al final de la década de los 70 para disponer de una teoría rigurosa (numérica; el cálculo en un caso arbitrario no tiene solución analítica). Formularemos el problema en sus términos más generales, a partir de los cuales es posible obtener soluciones particulares, entre ellas la citada de Helmholtz-Smoluchowski (Dukhin y Derjaguin, 1974; Russel y cols., 1989).

Comencemos por suponer que la suspensión consta de una sola partícula esférica de radio a en una disolución iónica, formada por N iones de carga ez_i ($i = 1, \dots, N$) y movilidad ω_i . La

esfera tendrá una carga superficial (cuyo mecanismo de generación ya describimos), por lo que estará rodeada de una doble capa eléctrica. Sólo se considerará la parte difusa de la doble capa, pues los iones de la capa de Stern o capa rígida de iones adsorbidos sobre la partícula, se admite que no contribuyen a ningún fenómeno electrocinético, es decir, tanto el flujo de disolvente como el de iones se suponen bloqueados por las fuertes interacciones con la superficie. La doble capa se iniciará pues, a estos efectos electrocinéticos, en el *plano de cizalladura*, situado a distancia a del centro de la esfera.

Si aplicamos a esta suspensión un campo eléctrico constante \mathbf{E} , la partícula iniciará su movimiento electroforético. Las ecuaciones fundamentales del proceso serán las de conservación de la masa (continuidad), del momento (Navier-Stokes) y de la carga, junto con la ecuación de Poisson:

$$\nabla \cdot \mathbf{u} = 0 \quad [5.7]$$

$$\rho \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u} = -\nabla p + \rho \mathbf{E} + \eta \nabla^2 \mathbf{u} \quad [5.8]$$

$$\nabla \cdot \mathbf{j}_i = 0, \quad i = 1, \dots, N \quad [5.9]$$

Aquí \mathbf{u} designa la velocidad del fluido en cualquier punto, \mathbf{j}_i es el flujo del ión i y η la viscosidad del medio de suspensión. La densidad de carga vendrá dada por la ecuación [5.6].

El flujo iónico tendrá componentes convectiva, eléctrica y difusiva (ecuación de Fokker-Planck):

$$\mathbf{j}_i = n_i \mathbf{u} - e z_i n_i \omega_i \nabla \Psi - k_B T \omega_i \nabla n_i \quad [5.10]$$

Las condiciones límites vendrán de la consideración de que la esfera se mueve como un objeto rígido, sin posibilidad de que los iones penetren en su superficie y con carga superficial

uniforme y constante, con independencia del campo aplicado. Además, la solución lejos de la esfera ha de corresponder a la situación que se tendría si la partícula coloidal no estuviera presente. De este modo, en la superficie:

$$\mathbf{u} = \mathbf{u}_e; \quad (\mathbf{j}_i - n_i \mathbf{u}_e) \cdot \hat{\mathbf{n}} = 0; \quad -\varepsilon \varepsilon_0 \nabla \Psi \cdot \hat{\mathbf{n}} = \sigma_d = \frac{Q}{4\pi a^2} \quad [5.11]$$

mientras que a gran distancia de la misma:

$$\mathbf{u} \rightarrow 0, \quad n_i \rightarrow n_i^0(\infty), \quad -\nabla \Psi \rightarrow \mathbf{E} = E \hat{\mathbf{z}} \quad [5.12]$$

donde $\hat{\mathbf{n}}$ es el vector unitario normal a la superficie de la partícula.

Es conveniente simplificar la formulación matemática introduciendo factores de escala adecuados (Carrique, 1993; Saville, 1977). También es esencial, y así hacen la mayoría de los autores, suponer que el campo aplicado es pequeño, de modo que la doble capa está sólo ligeramente perturbada respecto de su configuración de equilibrio. Definimos:

$$\tilde{\Psi} = \frac{e\Psi}{k_B T} \quad [5.13a]$$

$$\tilde{r} = \frac{r}{a} \quad [5.13b]$$

$$\tilde{\mathbf{u}} = \frac{\eta a e^2}{\varepsilon \varepsilon_0 e^2 (k_B T)^2} \mathbf{u} \quad [5.13c]$$

$$\tilde{n}_i = \frac{n_i}{\sum_k z_k^2 n_k^0(\infty)} \quad [5.13d]$$

$$\tilde{\omega}_i = \frac{\omega_i}{\omega_1} \quad [5.13e]$$

$$\tilde{p} = \frac{a e^2}{\varepsilon \varepsilon_0 (k_B T)^2} p \quad [5.13f]$$

de modo que la forma adimensional de las ecuaciones de movimiento será:

$$\nabla^2 \tilde{\Psi} = -(\kappa a)^2 \sum z_i \tilde{n}_i \quad [5.14]$$

$$\nabla \cdot \tilde{\mathbf{u}} = 0 \quad [5.15]$$

$$Re \tilde{\mathbf{u}} \cdot \nabla \tilde{\mathbf{u}} = -\nabla \tilde{p} + \nabla^2 \tilde{\Psi} \nabla \tilde{\Psi} + \nabla^2 \tilde{\mathbf{u}} \quad [5.16]$$

$$Pe \tilde{\mathbf{u}} \cdot \nabla \tilde{n}_i = \tilde{\omega}_i \nabla \cdot (z_i \tilde{n}_i \nabla \tilde{\Psi} + \nabla \tilde{n}_i) \quad [5.17]$$

Las condiciones de contorno sobre la superficie son:

$$\tilde{\mathbf{u}} = \tilde{\mathbf{u}}_e \quad [5.18a]$$

$$(z_i \tilde{n}_i \nabla \tilde{\Psi} + \nabla \tilde{n}_i) \cdot \hat{\mathbf{n}} = 0 \quad [5.18b]$$

$$-\nabla \tilde{\Psi} \cdot \hat{\mathbf{n}} = q \quad [5.18c]$$

mientras que a grandes distancias de aquella serán:

$$\tilde{\mathbf{u}} \rightarrow \mathbf{0} \quad [5.19a]$$

$$\tilde{n}_i \rightarrow \tilde{n}_i^0(\infty) \quad [5.19b]$$

$$-\nabla \tilde{\Psi} \rightarrow \beta \hat{\mathbf{z}} \quad [5.19c]$$

Los grupos adimensionales implicados en estas ecuaciones vienen expresados por:

$$\text{Número de Reynolds:} \quad Re = \frac{\epsilon \epsilon_0 (k_B T)^2 \rho}{(\eta e)^2} \quad [5.20]$$

$$\text{Número de Peclet:} \quad Pe = \frac{\epsilon \epsilon_0 k_B T}{e^2 \eta \omega_1} \quad [5.21]$$

$$\text{Densidad de carga:} \quad q = \frac{Qe}{4\pi a \epsilon \epsilon_0 k_B T} \quad [5.22]$$

$$\text{Intensidad de campo:} \quad \beta = \frac{aeE_\infty}{k_B T} \quad [5.23]$$

$$\text{Radio electrocinético:} \quad \kappa a = \left(\frac{e^2 \sum z_i^2 n_i^0(\infty) a^2}{\epsilon \epsilon_0 k_B T} \right)^{\frac{1}{2}} \quad [5.24]$$

Es fácil demostrar que, para valores prácticos de las magnitudes implicadas, el número de Reynolds tiene un valor aproximado $Re \sim 10^{-4}$, de modo que los efectos inerciales (primer término de la ec. [5.16]) pueden despreciarse.

El siguiente paso es desarrollar las magnitudes de interés en serie de potencias de β (intensidad de campo adimensional), limitando el desarrollo al primer orden en esta variable:

$$\tilde{\mathbf{u}} = \mathbf{0} + \beta \tilde{\mathbf{u}}_\beta \quad [5.25a]$$

$$\tilde{p} = \tilde{p}_0 + \beta \tilde{p}_\beta \quad [5.25b]$$

$$\tilde{\Psi} = \tilde{\Psi}_0 + \beta \tilde{\Psi}_\beta \quad [5.25c]$$

$$\tilde{n}_i = \tilde{n}_i^0 + \beta \tilde{n}_i^\beta \quad [5.25d]$$

asociando los términos $O(\beta)$ al campo aplicado (el problema que interesa resolver en todos los fenómenos electrocinéticos es, lógicamente, el de orden β). Las ecuaciones correspondientes son:

$$\nabla \cdot \mathbf{u}_\beta = 0 \quad [5.26a]$$

$$\mathbf{0} = -\nabla p_\beta + \nabla^2 \Psi_0 \nabla \Psi_\beta + \nabla^2 \Psi_\beta \nabla \Psi_0 + \nabla^2 \mathbf{u}_\beta \quad [5.26b]$$

$$Pe \mathbf{u}_\beta \cdot \nabla n_i^0 = \omega_i \nabla \cdot (z_i n_i^0 \nabla \Psi_\beta + z_i n_i^\beta \nabla \Psi_0 + \nabla n_i^\beta) \quad [5.26c]$$

$$\nabla^2 \Psi_\beta = -(\kappa a)^2 \sum z_i n_i^\beta \quad [5.26d]$$

con condiciones de contorno sobre la superficie de la partícula y a grandes distancias de la misma, respectivamente:

$$r = 1 : \quad \mathbf{u}_\beta = \mathbf{0}; \quad (z_i n_i^0 \nabla \Psi_\beta + z_i n_i^\beta \nabla \Psi_0 + \nabla n_i^\beta) \cdot \hat{\mathbf{n}} = 0; \quad -\nabla \Psi_\beta \cdot \hat{\mathbf{n}} = 0 \quad [5.27]$$

$$r \rightarrow \infty : \quad r \rightarrow \infty : \quad \mathbf{u}_\beta \rightarrow \mathbf{u}_e; \quad n_i^\beta \rightarrow 0; \quad -\nabla \Psi_\beta \rightarrow \hat{\mathbf{z}} \quad [5.28]$$

Estas ecuaciones son el marco fundamental de la teoría electrocinética. A partir de ellas debe ser posible obtener soluciones en casos particulares sencillos. A continuación discutiremos su aplicación a los tres casos típicos más usuales: doble capa gruesa ($\kappa a \rightarrow 0$), doble capa delgada ($\kappa a \gg 1$) y la teoría general de la electroforesis de esferas.

a) Doble capa gruesa ($\kappa a \rightarrow 0$):

En este caso, la ecuación de Poisson se reduce a la de Laplace, y la fuerza eléctrica desaparece de la ecuación de movimiento, debido a la baja densidad de carga de la capa difusa, que está muy extendida en la disolución. En consecuencia, la influencia de la doble capa es despreciable, y el problema se resolverá igualando la fuerza eléctrica y el arrastre de Stokes:

$$6\pi\eta a u_e = Q E_\infty \quad [5.29]$$

con lo que la movilidad electroforética será:

$$\mu_e = \frac{u_e}{E_\infty} = \frac{Q}{6\pi\eta a} \quad [5.30]$$

o, en forma adimensional:

$$\tilde{\mu}_e = \frac{2}{3} q \quad [5.31]$$

Si se tiene en cuenta el valor del potencial en la superficie de una esfera cargada en un medio no dieléctrico (Delgado y Arroyo, 2002),

$$\Psi(a) = \zeta = \frac{1}{4\pi\epsilon\epsilon_0} \frac{Q}{a} \quad [5.32]$$

se obtiene la expresión de la movilidad de una partícula con doble capa muy gruesa, conocida como ecuación de Hückel:

$$\mu_e = \frac{2}{3} \frac{\epsilon\epsilon_0}{\eta} \zeta \quad [5.33]$$

b) Doble capa delgada ($\kappa a \gg 1$):

Para resolver el problema en este caso, se empieza por investigar el flujo de un fluido paralelo a una interfase plana cargada, con potencial en la superficie igual a ζ y sometida a un campo externo \mathbf{E} , como se muestra en la Figura 5.2. Como no hay gradientes de presión, la única fuerza que actúa sobre el líquido en la DCE es la eléctrica, con lo que la ecuación de Navier-Stokes queda, simplemente,

$$\eta \frac{d^2 v(x)}{dx^2} + \rho(x) E = 0 \quad [5.34]$$

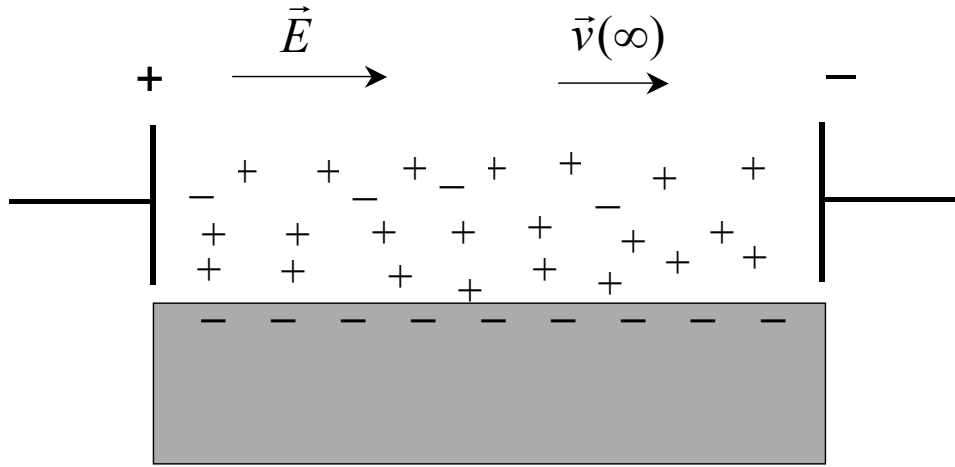


Figura 5.2: Esquema del flujo de fluido cargado en las proximidades de una interfase plana cargada negativamente.

siendo $v(x)$ la velocidad del fluido a distancia x del sólido. Usando la ecuación de Poisson:

$$\eta \frac{d^2 v(x)}{dx^2} = \frac{1}{\epsilon \epsilon_0} \frac{d^2 \Psi(x)}{dx^2} \quad [5.35]$$

y las condiciones de contorno:

$$\Psi(0) = \zeta \quad \left. \frac{d\Psi}{dx} \right|_{x \rightarrow \infty} = 0 \quad \left. \frac{dv}{dx} \right|_{x \rightarrow \infty} = 0 \quad [5.36]$$

podemos escribir, tras integrar:

$$v(x) = -\frac{\epsilon \epsilon_0}{\eta} [\zeta - \Psi(x)] E \quad [5.37]$$

Lejos de la interfase, cuando la disolución es ya electroneutra, $\Psi \rightarrow 0$, y

$$v(\infty) = -\frac{\epsilon \epsilon_0}{\eta} \zeta E \quad [5.38]$$

que es precisamente la ecuación de Helmholtz-Smoluchowski para la *velocidad electroosmótica*.

Para nuestros objetivos, si ahora consideramos una esfera con doble capa delgada, esta velocidad sería (respecto de la partícula) la velocidad tangencial del fluido, si E es el campo tangencial, $E_t(\theta)$ (Figura 5.3):

$$v_t(\theta) = -\frac{\epsilon\epsilon_0}{\eta} \zeta E_t(\theta) \quad [5.39]$$

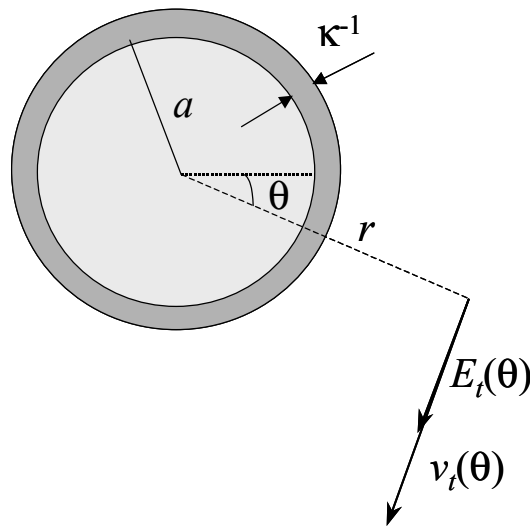


Figura 5.3: Esquema de la relación entre campo y velocidad tangenciales en las proximidades de una partícula con doble capa delgada.

La distribución de potencial debida al campo externo fuera de la esfera dieléctrica es (Panofski y Philips, 1976):

$$\delta\Psi(r) = -Er \cos \theta - \frac{Ea^3}{2r^2} \cos \theta \quad [5.40]$$

y, por tanto,

$$E_t(\theta)|_{r=a} = -\frac{1}{r} \frac{\partial \delta\Psi}{\partial \theta} \Big|_{r=a} = -\frac{3}{2} E \sin \theta \quad [5.41]$$

Nótese que se ha calculado el campo en $r = a$, despreciando el espesor de la doble capa (muy

delgada: hacemos coincidir $r = a$ con el final de la DCE). Como fuera de esta no hay fuerza eléctrica neta ni gradiente de presión, el flujo será potencial:

$$\mathbf{v}(\mathbf{r}) = -\nabla \Phi(\mathbf{r}) \quad [5.42]$$

siendo $\Phi(\mathbf{r})$ el potencial de velocidades. Además, por ser el fluido incompresible, este potencial verificará la ecuación de Laplace:

$$\nabla^2 \Phi = 0 \quad [5.43]$$

Su gradiente radial en la superficie debe ser cero, dado que el fluido no puede penetrar en el sólido:

$$\nabla_r \Phi \Big|_{r=a} = 0 \quad [5.44]$$

Resulta pues, claro, que $\delta\Psi$ y $\delta\Phi$ verifican idénticas ecuaciones diferenciales y condiciones de contorno, por lo que sus soluciones son formalmente idénticas, sin más que sustituir el campo \mathbf{E} a grandes distancias de la partícula por la velocidad \mathbf{v}_∞ del fluido, también a suficiente distancia de la interfase. Análogamente a la ec. [5.40], podemos escribir, para el potencial de velocidades:

$$\Phi(\mathbf{r}) = -v_\infty r \cos \theta - \frac{a^3}{2r^2} v_\infty r \cos \theta \quad [5.45]$$

Usando las ecuaciones [5.39, 42, 45] se encuentra finalmente, usando ya notación vectorial:

$$\mathbf{v}_\infty = -\frac{\epsilon\epsilon_0}{\eta} \zeta \mathbf{E} \quad [5.46]$$

y, por tanto, la velocidad de la partícula respecto al fluido en el sistema de referencia del laboratorio (es decir, la *velocidad electroforética*) será:

$$\mathbf{v}_e = -\mathbf{v}_\infty = \frac{\epsilon\epsilon_0}{\eta}\zeta\mathbf{E} \quad [5.47]$$

De aquí, la *movilidad electroforética* (velocidad por unidad de campo eléctrico) queda:

$$\mu_e = \frac{\epsilon\epsilon_0}{\eta}\zeta \quad [5.48]$$

que se conoce como *ecuación de Smoluchowski* (o de *Helmholtz-Smoluchowski*) de la electroforesis. Es válida para partículas de cualquier geometría siempre que el potencial ζ no sea muy elevado y el radio de curvatura en cualquier punto sea mucho mayor que el espesor de la doble capa eléctrica.

c) Teoría general de la electroforesis de esferas:

La primera solución completa del problema de la electroforesis fue obtenida por Henry (1931), quien también calculó la electroforesis de cilindros con cualquier orientación respecto al campo. Las fórmulas obtenidas por este autor, suponen, sin embargo, que la doble capa (de espesor arbitrario) conserva su estructura de equilibrio. No obstante, esta hipótesis no es realista con toda generalidad: la convección y electromigración de iones tienden a polarizar la partícula y su nube de carga. Esto confiere un carácter dipolar a la doble capa, actuando la difusión como único proceso capaz de relajar la asimetría. Estos procesos se hacen importantes para valores altos del potencial zeta, y requieren un análisis detallado, debido a la naturaleza no lineal del problema. Los primeros intentos de solución (Booth, 1950; Overbeek, 1943) se basaron en métodos perturbativos para desarrollar las variables en series de potencias del potencial o la carga superficiales. Debido a la complejidad analítica del problema, sólo se pudo calcular unos pocos términos (hasta el orden ζ^3 en el caso de Overbeek y ζ^4 en la teoría de Booth), lo cual limitaba su aplicabilidad. Posteriormente, los métodos digitales de computación han sustituido a estas técnicas perturbativas, eliminando muchas de las simplificaciones que conllevan. Las primeras soluciones numéricas se debieron a Wiersema y cols. (1966); estos autores demostraron que los métodos aproximados sobreestimaban los efectos de polarización y relajación. La teoría más

general fue elaborada por O'Brien y White (1978), usando un esquema de cálculo numérico que cubre virtualmente todos los casos prácticos.

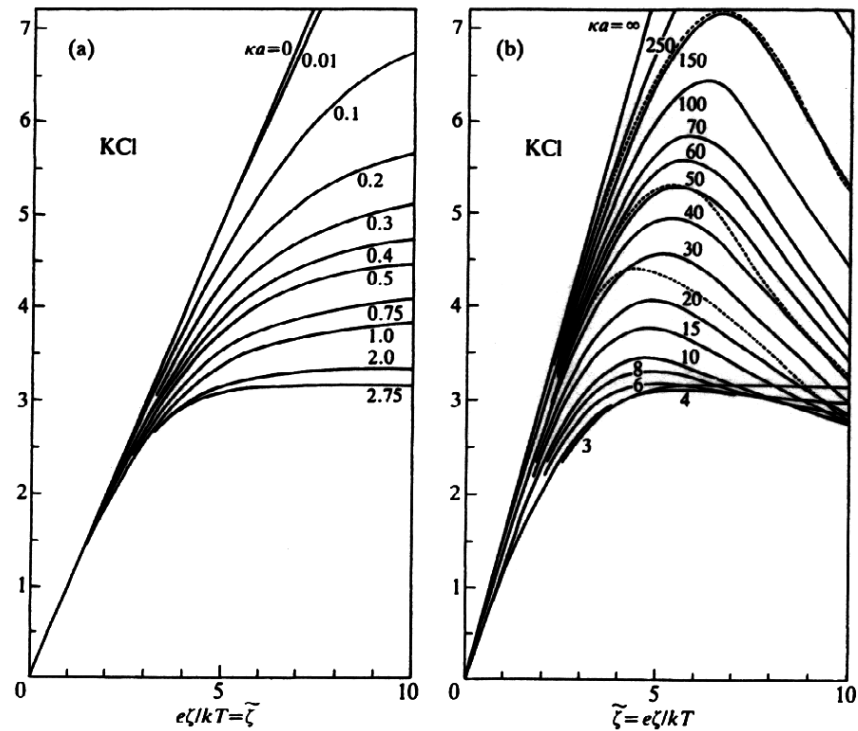


Figura 5.4: Movilidad electroforética adimensional (eje de ordenadas) para una partícula esférica en una disolución de KCl en función del potencial zeta reducido, según la teoría de O'Brien y White. (a) $\kappa a < 3$, (b) $\kappa a \geq 3$. (Hunter, 2001, p. 383).

La Figura 5.4 muestra los aspectos más significativos del modelo; se puede ver que para dobles capas gruesas ($\kappa a < 1$), la relación $\mu_e - \zeta$ es creciente, aunque no lineal, debido al efecto electroosmótico (arrastre del líquido por el movimiento de los iones de la doble capa, en presencia del campo). Por el contrario, para dobles capas delgadas aparece un máximo en la relación; el máximo ocurre a mayores potenciales mientras más delgada sea la doble capa. Estos máximos se sugerían ya en los modelos anteriores. Dukhin y Semenikhin (1970) y O'Brien (1983) demostraron que los máximos tienen su origen en los efectos electroforético y de polarización, y no en ningún error en las aproximaciones utilizadas.

En esta Memoria el cálculo del potencial zeta de las distintas suspensiones se ha realizado empleando el modelo de O'Brien y White (v. Salcedo, 1988, para los detalles del cálculo). El programa utilizado permite introducir una colección arbitraria de valencias, concentraciones y movilidades iónicas a cualquier temperatura, y calcular ζ para un radio de partícula dado, en función del valor obtenido experimentalmente para la movilidad.

5.2. Determinación experimental.

Las mediciones de la movilidad electroforética de las suspensiones se realizaron con un zetámetro Malvern Zetasizer 2000 (Inglaterra), a $25.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$, y son el promedio de, al menos, nueve determinaciones realizadas cambiando la muestra cada vez, sobre varias muestras preparadas por separado.

Las suspensiones (con fracciones de volumen de sólidos ~ 60 mg/l) se preparaban 24 horas antes de realizar las medidas, manteniéndose durante este tiempo en ausencia de luz. Debido a que los fenómenos de oxidación superficial de los iones ferroso son críticos, antes de almacenar las suspensiones de magnetita y de partículas compuestas, se les hacía pasar nitrógeno durante al menos una hora, y posteriormente se cerraban herméticamente; el valor de pH asignado a cada suspensión fue el medido inmediatamente antes de realizar la determinación de movilidad. El intervalo de pH en el que se determinaron las movilidades electroforéticas fue entre 2 y 10, y la fuerza iónica fue 1 mM de KNO_3 en todos los casos.

El presente estudio es un ejemplo de cómo las determinaciones electrocinéticas pueden ser de utilidad en el análisis superficial de sistemas dispersos, incluso cuando, como es nuestro caso, se trata de sistemas de estructura compleja. En efecto, como veremos, una de las maneras más directas de comprobar si las partículas de magnetita se han recubierto de polímero es investigar si las propiedades eléctricas superficiales de este se aprecian en las partículas compuestas. Esto se interpretará (aunque la confirmación ya se ha presentado en la caracterización química superficial, mediante la técnica XPS y la espectroscopía infrarroja) basándonos en la suposición de que el polímero ha formado una capa superficial en torno a las

esferas de magnetita, dotándolas de propiedades electrocinéticas similares a las del propio material polimérico.

Dado que la superficie de los óxidos es extremadamente sensible al pH de la disolución soporte, hemos centrado nuestro estudio en la variación de la movilidad electroforética y el potencial zeta con el pH.

En el caso del coloide de magnetita, también se determinó la movilidad de suspensiones en diferentes concentraciones del surfactante polivinilalcohol (PVA), que fue el empleado en la síntesis de las partículas compuestas, con el objeto de aclarar en qué medida es capaz dicho compuesto de adsorberse sobre la superficie de la magnetita, pues es conocida esta tendencia general de los polímeros empleados como surfactantes para con las superficies de los óxidos. Al igual que antes, las suspensiones fueron purgadas con nitrógeno durante un tiempo suficientemente largo antes de ser almacenadas previamente al análisis en el zetámetro. Creemos que la aportación de este experimento resultará de gran interés a la hora de afirmar si las partículas compuestas realmente están recubiertas de PLA o, por el contrario, lo están de una mezcla de PLA y PVA. Se ha determinado también la evolución temporal de la movilidad de suspensiones de magnetita en agua ultrapura a pH natural, cuando no se purgan con nitrógeno. Este último experimento pondrá de manifiesto en qué medida hay que entender la afirmación anterior de que los fenómenos de oxidación superficial de los iones ferroso son críticos, y en especial, cuando estos iones pertenecen a una partícula coloidal inmersa en una suspensión acuosa.

5.3. Magnetita.

5.3.1. Movilidad electroforética y potencial zeta en presencia de una fuerza iónica 1mM KNO₃.

Las Figuras 5.5 y 5.6 muestran, respectivamente, las magnitudes movilidad y potencial zeta para la magnetita. Puede verse cómo la magnetita presenta dos regiones de carga bien diferenciadas, según el pH sea inferior o superior a 7, el cual será, por tanto, el punto isoeléctrico

(IEP) de este óxido (véase Arias y cols., 2001; Arias Mediano y cols., 2000a, 2000b; Gallardo y cols., 2001; Gómez-Lopera y cols., 1999, 2001). Este valor para el IEP se encuentra en buen

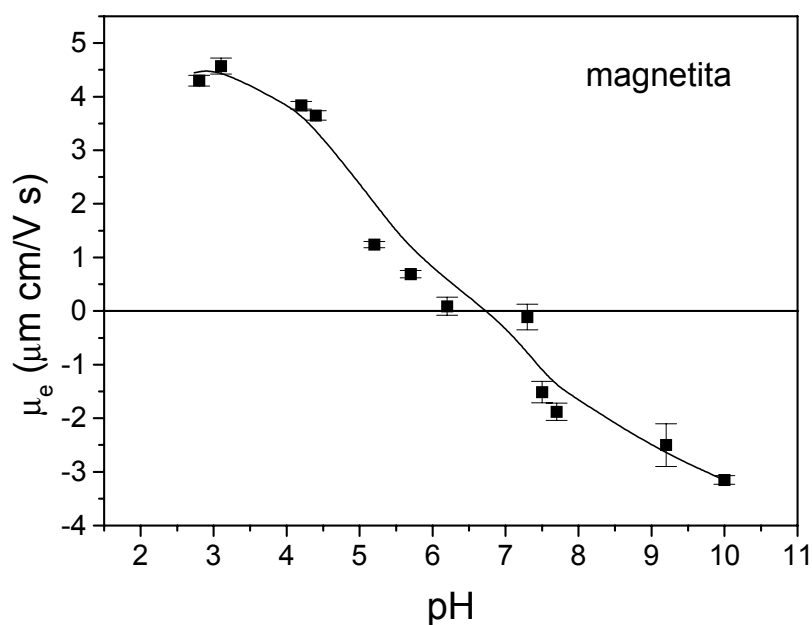


Figura 5.5: Movilidad electroforética de las partículas de magnetita en función del pH, para una fuerza iónica 1 mM KNO_3 .

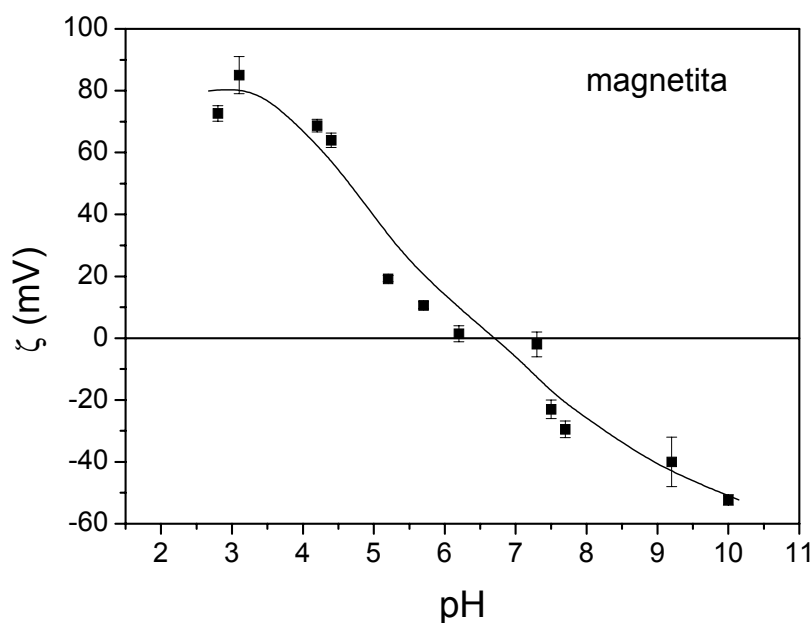


Figura 5.6: Potencial zeta (ζ) de las partículas de magnetita, según el modelo de O'Brien y White.

acuerdo con el proporcionado por otros autores (Regazzoni y cols., 1983) y podemos entenderlo como un valor típico para los óxidos metálicos, pues estos materiales suelen presentar las citadas dos regiones de carga, delimitadas por el IEP (véase, por ejemplo, Plaza y cols., 2001, para el caso de una ferrita de níquel coloidal).

5.3.2. Efecto del PVA sobre la magnetita: interacción PVA-magnetita.

Como hemos mencionado en el apartado anterior, se ha realizado un estudio de la variación de la movilidad del coloide de magnetita en presencia de diversas concentraciones de PVA, a pH natural. Los resultados se presentan en la Figura 5.7. Como puede apreciarse, el signo de la movilidad se invierte para concentraciones de PVA superiores al 0.1% p/v, y se alcanza un “plateau” para concentraciones superiores al 0.3% p/v. Esto indica que las propiedades

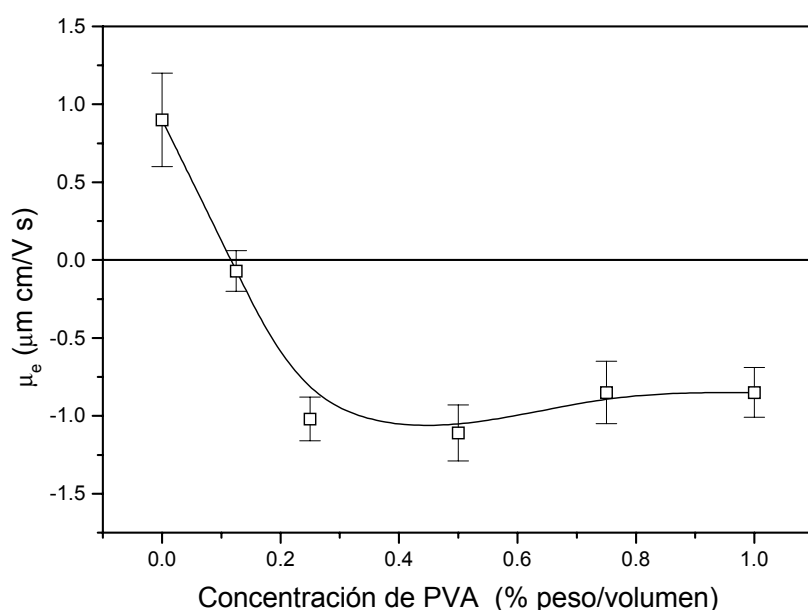


Figura 5.7: Movilidad electroforética de las partículas de magnetita para distintas concentraciones de PVA.

superficiales de la magnetita se ven afectadas (la carga superficial llega a cambiar de signo) para concentraciones de surfactante relativamente grandes. Hemos de tener en cuenta que cuando se llega a la etapa de empleo del PVA en la síntesis de las partículas compuestas, los núcleos

magnéticos se encuentran rodeados por una capa relativamente gruesa de disolución de PLA, de modo que en ningún momento la magnetita está en contacto directo con dicha disolución, y el efecto final es el de un posible u ocasional contacto relativo entre la magnetita y el PVA, no llegando en ningún caso a una situación de alta concentración de surfactante, desde el punto de vista de la magnetita. Esto ya se confirmó cuando se estudió el análisis de infrarrojos de los diferentes coloides (véase el Capítulo 3), el cual demostraba la existencia de una muy pequeña presencia de PVA en la superficie de las partículas compuestas, en todo caso despreciable. Volveremos a confirmarlo cuando, en el Capítulo 6, dedicado a la caracterización termodinámica superficial de los sistemas, encontremos que no hay parecido alguno entre los resultados para el PVA puro y para los coloides PLA y magnetita/PLA.

5.3.3. Evolución temporal de la movilidad.

En la Figura 5.8 presentamos la evolución temporal de la movilidad de una suspensión acuosa de magnetita a pH natural (~ 5.5) que no se purgó con nitrógeno, con el objeto de aclarar si realmente era necesaria la citada purga, pues, aparentemente, parece ser redundante, y hasta ahora sólo nos hemos limitado a mencionar que el proceso de oxidación de la superficie de las partículas de magnetita es drástico. Como puede apreciarse, en un tiempo relativamente corto (algo más de 2000 s), la movilidad pasa a ser de positiva a negativa, lo cual demuestra que la superficie de las partículas cambia de hecho. Investigaciones actuales dentro de nuestro grupo nos permiten afirmar que la superficie de la magnetita, cuando se encuentra en medio acuoso, cambia rápidamente para convertirse en maghemita, y en el límite, llega a convertirse en hematites, correspondiendo estas estructuras a los estados de mayor oxidación de los átomos de hierro (recordemos que la magnetita es óxido ferroso-férrico; entonces, en suspensión acuosa, los átomos de ión ferroso tienden a oxidarse para pasar a su estado de ión férrico). En consecuencia, el purgado con nitrógeno o un gas inerte, de las suspensiones de magnetita, es fundamental para un correcto estudio de estos sistemas. En caso contrario, será muy difícil determinar correctamente el punto isoeléctrico de tales coloides.

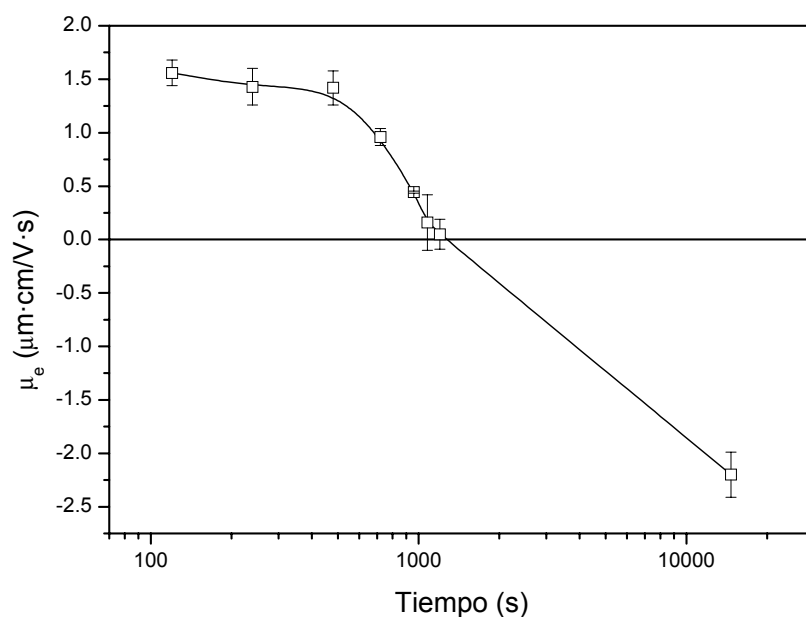


Figura 5.8: Evolución, en el tiempo, de la movilidad electroforética de una suspensión acuosa de magnetita a pH natural (~5.5) que no ha sido purgada con nitrógeno.

5.4. Microesferas de polilactida.

Al contrario que las partículas de magnetita, según puede observarse en la Figura 5.9, el polímero de ácido láctico tiene siempre carga superficial negativa, con un punto isoeléctrico probablemente inferior a 2 (Gómez-Lopera y cols., 1999, 2001). Este es el comportamiento típico de los polímeros aniónicos en suspensión acuosa. En nuestro caso, para el polímero PLA, los valores de la movilidad electroforética son moderados. Podemos explicar el origen de la carga superficial negativa (moderada) del PLA como sigue: como comentamos en el Capítulo 2, las macromoléculas de PLA son un poliéster derivado del ácido láctico (véase las Fig. 2.2, 3, 4); estas moléculas poseen el grupo carboxilo en un extremo de su cadena, de modo que sufrirán una débil ionización en medio acuoso, equivalente a la del ácido carboxílico del cual proceden. Por otro lado, en virtud de la reversibilidad (pequeña) de la reacción de esterificación, el poliéster PLA se romperá en un alcohol y un ácido de cadenas más cortas (saponificación o hidrólisis), pero esto requiere también la adición de algún catalizador para que la reacción sea rápida, según vimos también en el Capítulo 2. Por tanto, el PLA se ionizará en disolución acuosa en menor medida que

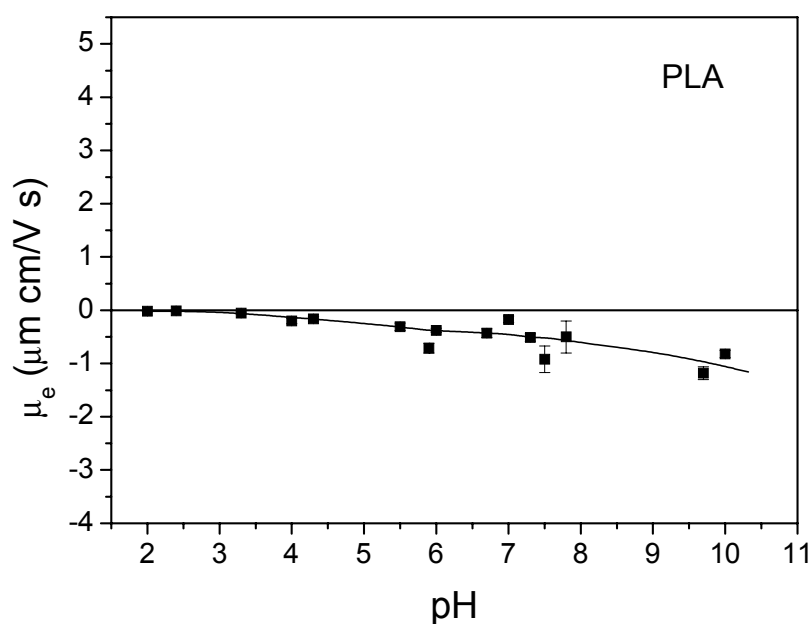


Figura 5.9: Movilidad electroforética de las partículas de polímero en función del pH, para una fuerza iónica 1 mM KNO_3 .

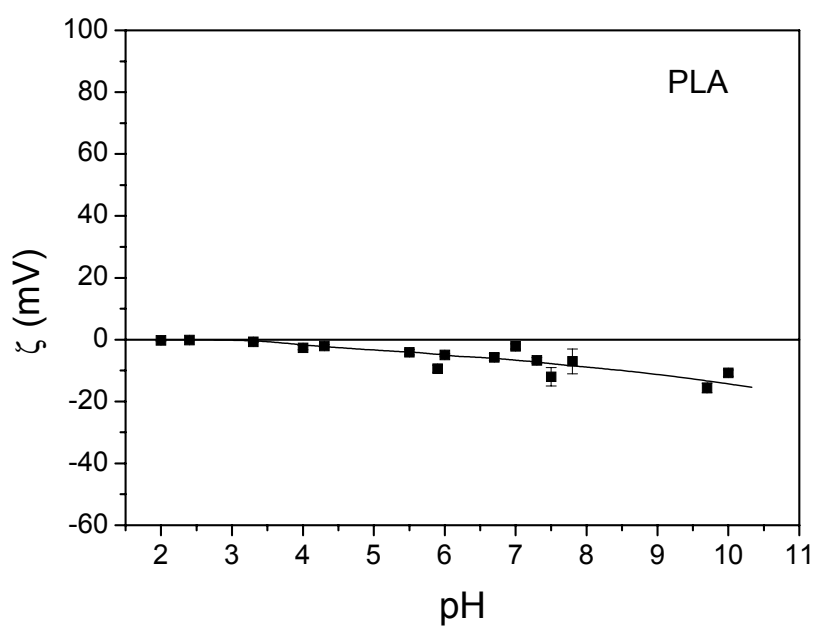


Figura 5.10: Potencial zeta (ζ) de las partículas de polímero, según el modelo de O'Brien y White.

el ácido carboxílico del cual proviene, adquiriendo, en consecuencia, una pequeña carga superficial negativa, que es la que nosotros hemos encontrado.

5.5. Partículas compuestas.

Según los resultados previos para los coloides magnetita y PLA, es razonable suponer que el recubrimiento dé lugar a partículas con un valor de IEP próximo a pH 2 y, en todo caso, inferior a 7, y menos sensibles a variaciones de pH. Las Figuras 5.11 y 5.12 demuestran que este es efectivamente el caso: las partículas compuestas de núcleo magnético y recubrimiento polimérico tienen IEP ~ 5.2 , y son menos positivas que las de magnetita para pH más ácido, y menos negativas para pH más elevado, como consecuencia de que la interfase polímero/disolución es, como decíamos, escasamente sensible al pH (Gómez-Lopera y cols., 2001).

Debe mencionarse, no obstante, que las propiedades electrocinéticas de los compuestos no llegan a ser idénticas a las del poli(ácido láctico). Este hecho ha de investigarse más exhaustivamente en el futuro, pero podemos sugerir en este punto que probablemente hay en suspensión partículas sin recubrir o bien que el espesor del recubrimiento sea pequeño en algunas de las partículas, siendo más probable, a nuestro entender, esto último. En cualquier caso, estos datos preliminares son claramente indicativos de que el recubrimiento se ha producido de hecho, y que es posible obtener de modo reproducible partículas compuestas de núcleo magnético y recubrimiento polimérico biodegradable. En el próximo capítulo, dedicado al estudio de termodinámica de superficies de los sistemas coloidales, obtendremos, como se verá, resultados que confirman estas explicaciones.

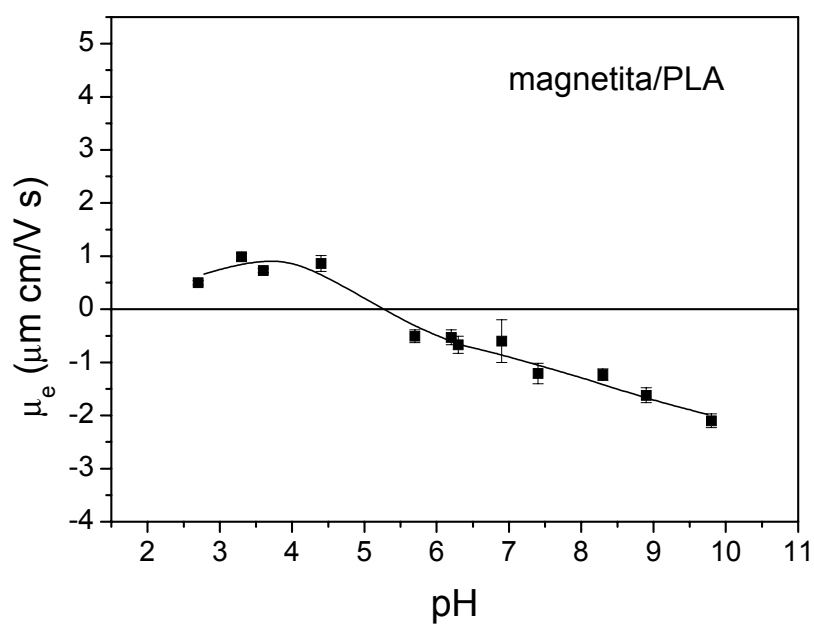


Figura 5.11: Movilidad electroforética de las partículas compuestas en función del pH, para una fuerza iónica 1 mM KNO_3 .

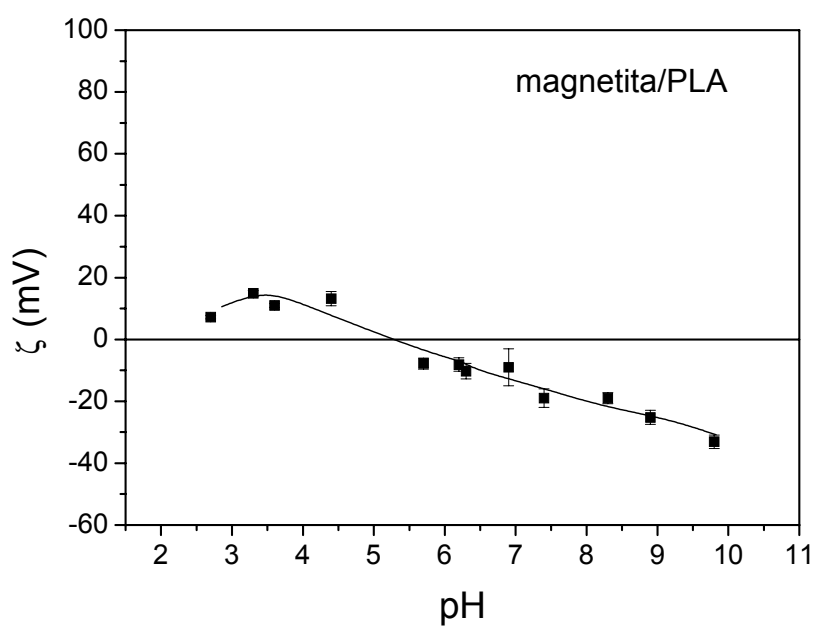


Figura 5.12: Potencial zeta (ζ) de las partículas compuestas, según el modelo de O'Brien y White.

BIBLIOGRAFÍA

-) Arias, J. L., Gallardo, V., Gómez-Lopera, S. A., Plaza, R. C., Delgado, A. V. (2001), “Synthesis and Characterization of Poly(ethyl-2-cyanoacrilate) Nanoparticles with a Magnetic Core”, *J. Contolled Release* **77**, 309.
 -) Arias Mediano, J. L., Gómez-Lopera, S. A., Delgado, A. V., Arroyo, F. J. (2000a), “Electrokinetic Properties of Magnetite/Biodegradable Polymer Core/Shell Particles” *International Symposium on Electrokinetic Phenomena*, Dresden.
 -) Arias Mediano, J. L., Delgado, A. V., Gómez-Lopera, S., Gallardo, V. (2000b), “Síntesis y Caracterización Superficial de Partículas Coloidales Compuestas de Núcleo Magnético y Recubrimiento Polimérico Biodegradable”, *Directions in World Pharmacy*, Granada.
 -) Booth, F. (1950), *Proc. Roy. Soc.* **A203**, 514, London.
 -) Carrique, F. (1993), Tesis Doctoral, Universidad de Granada.
 -) Delgado, A. V., Arroyo, F. J. (2002), *Electrokinetic Phenomena and their experimental Determination. An Overview*, en “*Interfacial Electrokinetics and Electrophoresis*” (A. V. Delgado, Ed.), Marcel Dekker, N. York, cap. 1.
 -) Dukhin, S. S., Deryaguin, B. V. (1974), *Surface Colloid Sci.* **7**, 49.
 -) Dukhin, S. S., Semenikhin, N. M. (1970), *Colloid J. USSR* **32**, 366.
 -) Gallardo, V., Arias, J. L., Gómez-Lopera, S. A., Delgado, A. V. (2001), “Recubrimiento Superficial y Adsorción de Fármacos en Partículas Coloidales con Núcleo Magnético y Recubrimiento Polimérico”, *V Congreso de la SEFIG (Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica)*, Valencia.
 -) Gómez-Lopera, S.A., Plaza, R., Delgado, A.V. (1999), “Caracterización Superficial de Partículas Coloidales Compuestas de Núcleo Magnético y Recubrimiento Polimérico Biodegradable”, *VI Reunión de Materiales*, San Sebastián.
 -) Gómez-Lopera, S. A., Plaza, R. C., Delgado, A. V. (2001), “Synthesis and Characterization of Spherical Magnetite/Biodegradable Polymer Composite Particles”, *J. Colloid Interface Sci.* **240**, 40.
 -) Henry, D. C. (1931), *Proc. Roy. Soc.* **A133**, 106.
 -) Hunter, R. J. (1981), *Zeta Potencial in Colloid Science*, Academic Press, London.
-

-) Hunter, R. J. (1987), *Foundations of Colloid Science* **1**, Clarendon Press, Oxford.
 -) Hunter, R. J. (2001), *Foundations of Colloid Science*, Second Edition, Oxford University Press, Oxford.
 -) Lyklema, J. (1987), *Solid/Liquid Dispersions*. Ed. Tadros, Academic Press, London.
 -) Lyklema, J. (1995), *Solid-Liquid Interfaces, Fundamental of Interface and Colloid Science* **2**, Academic Press, London.
 -) O'Brien, R. W. (1983), *J. Colloid Interface Sci.* **92**, 204.
 -) O'Brien, R. W., White, L. R. (1978), *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2* **274**, 1607.
 -) Overbeek, J. Th. G. (1943), *Kolloid Beihefte* **54**, 287.
 -) Overbeek, J. Th. G. (1952), *Colloid Science* **1**, Kruyt, H.R., Ed. Elsevier, Amsterdam.
 -) Panofski, W. K. H., Phillips, M. (1976), *Classical Electricity and Magnetism*. Addison-Wesley, Reading, 1975.
 -) Plaza, R. C., Gómez-Lopera, S. A., Delgado, A. V. (2001), "Magnetic Properties of Composite Hematite/YttriumOxide Colloidal Particles", *J. Colloid Interface Sci.* **240**, 48–53.
 -) Regazzoni, A. E., Blesa, M. A. y Maroto, A. J. G. (1983), *J. Colloid Interface Sci.* **91**, 560.
 -) Russel, W. B., Saville, D. A., Schowalter, W. R. (1989), *Colloidal Dispersions*, University Press, Cambridge.
 -) Salcedo, J. (1988), *Tesis Doctoral*, Universidad de Granada, España.
 -) Saville, D. A. (1977), *Ann. Rev. Fluid Mech.* **9**, 321.
 -) Wiersema, P. H., Loeb, A. L., Overbeek, J. Th. G. (1966), *J. Colloid Interface Science* **22**, 78.
 -) Zurita, L., Carrique, F., Delgado, A. V. (1994), *Colloids and Surfaces* **92**, 93.
-

CAPÍTULO 6

TERMODINÁMICA

SUPERFICIAL

6. TERMODINÁMICA SUPERFICIAL.

6.1. Introducción.

En este capítulo estudiaremos la termodinámica superficial de los sólidos sintetizados. Con ella pretendemos finalizar la caracterización físico-química de los sistemas, y será en los capítulos posteriores donde nos preocupemos por la disposición estructural de los diversos sólidos en estado coloidal, así como por la interacción de estos coloides con un fármaco bien conocido, utilizado como coadyuvante en algunos tratamientos antiinflamatorios y antineoplásicos.

Los resultados experimentales que presentamos a continuación, nos permitirán concluir que las partículas coloidales magnetita/PLA presentan un carácter hidrófobo, al igual que el polímero con el que están recubiertas, opuesto al carácter hidrófilo de las partículas de magnetita (típico, por otro lado, en los óxidos metálicos; véase, por ejemplo, Plaza y cols., 2001; Gómez-Lopera y cols., 2001). Las magnitudes que aquí se manejarán serán de gran importancia en la interpretación de los resultados de los dos últimos capítulos de la Memoria.

6.2. Interacciones interfaciales en sistemas dispersos.

Las interacciones intermoleculares son las responsables de la existencia de la tensión superficial o interfacial. Determinan, igualmente, propiedades como la solubilidad, los calores de mezcla, o la adsorción en interfases, así como los desplazamientos espectrales observados en espectroscopía de infrarrojos y de RMN, debidos a la interacción de la sustancia con el disolvente utilizado (Fowkes y cols., 1990). Otros fenómenos macroscópicos como los de adhesión, cohesión y extensión (“spreading”) o mojado (“wetting”) entre fases en contacto vienen también condicionados por el tipo e intensidad de estas interacciones interfaciales (Mittal, 1993).

Históricamente, fue van der Waals quien propuso primero la existencia de una

interacción atractiva entre moléculas y átomos, para interpretar algunas propiedades de gases y líquidos no ideales. Esta idea se desarrolló posteriormente en una serie de trabajos de Keesom, Debye y London, en los que describieron las interacciones de orientación (dipolo-dipolo), inducción (dipolo-dipolo inducido) y dispersión (dipolo fluctuante-dipolo inducido) respectivamente. Las interacciones de Keesom y Debye aparecen cuando intervienen moléculas de carácter dipolar permanente, mientras que las de tipo London son universales, en el sentido de que están presentes en todas las interacciones átomo-átomo o molécula-molécula, siendo, por ello, las más importantes en la descripción de las interacciones entre cuerpos macroscópicos en sistemas condensados (Fowkes, 1983). Se ha demostrado (Chaudhury, 1991) que en este tipo de sistemas, la contribución neta de las interacciones de orientación y de inducción sólo es del orden del 2-3%.

La comprobación experimental de la existencia de estas fuerzas atractivas de relativamente largo alcance, hizo posible que se enunciaran las primeras teorías sobre la estabilidad de coloides hidrófobos (de Boer, 1936; Hamaker, 1936) y la teoría DLVO debida a Derjaguin y Landau (Derjaguin y Landau, 1941) y Verwey y Overbeek (Verwey y Overbeek, 1948) de forma independiente. Esta teoría, sin embargo, sólo contempla las fuerzas de dispersión de van der Waals y las electrostáticas entre dobles capas eléctricas (fuerzas DLVO). Durante muchos años no se tuvo en cuenta que otras fuerzas, distintas de las dos mencionadas, podían también jugar un papel importante en el estudio de las interacciones en sistemas dispersos.

En efecto, para la interpretación de los fenómenos de adhesión y agregación, es conveniente tener en cuenta que la energía de interacción entre superficies o partículas macroscópicas en líquidos normalmente depende también de otras fuerzas de más corto alcance, es decir, fuerzas que actúan cuando la separación es menor que algunos nanómetros (hasta ~5 nm). Estas fuerzas adicionales (no-DLVO) pueden ser repulsivas, atractivas, o incluso, oscilatorias, y pueden ser más intensas que cualquiera de las dos fuerzas DLVO cuando las distancias de separación entre partículas son pequeñas (Israelachvili, 1991).

Entre estas fuerzas cabe citar, por su importancia en los sistemas coloidales, la

denominada “atracción hidrófoba” (Franks, 1975), un efecto que se ha resistido a la determinación experimental cuantitativa, así como a una definición teórica precisa, hasta hace poco (van Oss y cols., 1986a, 1987a). Mediciones experimentales muy cuidadosas han puesto de manifiesto el orden de magnitud y el alcance de estas fuerzas, a las que también se denomina “fuerzas estructurales” (Israelachvili, 1991). La interacción hidrófoba suele describirse como la responsable de la intensa atracción existente entre sustancias o superficies apolares en agua. La contrapartida a la interacción hidrófoba, pero de carácter repulsivo, es la denominada repulsión hidrófila. Se ha comprobado que estas interacciones, que son de origen polar no electrostático, representan energías que pueden llegar a ser, a cortas distancias, hasta dos órdenes de magnitud mayores que las energías que habitualmente se manejan en los balances de la teoría DLVO (van Oss y cols., 1986a, 1987a). Según la interpretación del modelo de van Oss y cols., son debidas al carácter electrón-donante y/o electrón-receptor (o ácido-base en el sentido de Lewis) de moléculas o superficies; el ejemplo más claro de estas interacciones son los enlaces por puentes de hidrógeno. Dichas interacciones pueden considerarse el origen de casi todas las anomalías que, durante años, han hecho confusa la interpretación de las interacciones interfaciales en medios polares (Girifalco y Good, 1957a,b).

Consideremos un sistema constituido por dos fases líquidas en contacto separadas por una zona interfacial. Esta región posee propiedades fisicoquímicas diferentes de las que poseen las fases individuales. Así, una molécula que se encuentra en el seno de una de las fases, está sometida a fuerzas de interacción molecular de igual intensidad y uniformemente distribuidas en todas las direcciones del espacio; la resultante de dichas fuerzas es, por tanto, nula. Por el contrario, dicha resultante es no nula en el caso de una molécula que se encuentre en la zona interfacial, provocando que las moléculas de dicha zona tiendan a desplazarse hacia el interior del líquido, y que aparezca como consecuencia, un exceso energético en la interfase, que es el origen de la tensión interfacial. La elección de la interfase líquido-líquido es útil aunque no necesaria; de hecho, este argumento se puede generalizar a todos los tipos de interfases: líquido-gas, sólido-gas y sólido-líquido.

Termodinámicamente, la tensión superficial (para líquidos) o energía libre superficial (en

el caso de los sólidos), γ , es una energía libre de exceso por unidad de superficie, y tiene dimensiones de fuerza por unidad de longitud. Viene dada por las expresiones:

$$\gamma = \left(\frac{\partial G^S}{\partial A} \right)_T = \left(\frac{\partial F^S}{\partial A} \right)_T \quad [6.1]$$

donde G^S y F^S son, respectivamente, las energías libres de Gibbs y de Helmholtz, y A el área. El superíndice (S) indica que estas energías son magnitudes de exceso superficial, siendo en este caso, equivalentes, los potenciales de Gibbs y de Helmholtz (Adamson, 1982; Good, 1967).

Físicamente, esta magnitud se relaciona con la mitad de la energía libre de cohesión de un material (Good, 1967, 1993). En efecto: consideremos en primer lugar el proceso mediante el cual se unen dos cilindros de líquido (o sólido), de sección unidad, para formar un solo cilindro continuo. Entonces:

$$\Delta G_C = -W_C = -2\gamma \quad [6.2]$$

donde ΔG_C es la variación de energía libre en el proceso; se llama energía libre de cohesión, es opuesta al trabajo de cohesión, W_C , y es (salvo signo) una medida de la energía necesaria para crear dos superficies de área unidad de material.

Cuando los que se unen reversiblemente en el vacío son dos materiales distintos, 1 y 2, el cambio de energía libre por unidad de área es la energía libre de adhesión, $\Delta G_{A,12}$, opuesta al trabajo de adhesión, $W_{A,12}$. Para este proceso se cumple la ecuación de Dupré:

$$\Delta G_{A,12} = \gamma_{12} - \gamma_1 - \gamma_2 \quad [6.3]$$

luego:

$$\gamma_{12} - \gamma_1 - \gamma_2 = -W_{A,12} \quad [6.4]$$

de donde

$$\gamma_{12} = \gamma_1 + \gamma_2 - W_{A,12} \quad [6.5]$$

siendo γ_{12} la tensión interfacial entre ambas fases. A partir de la ecuación [6.5] se puede concluir que la tensión interfacial es menor que la suma de las tensiones superficiales de las fases individuales, o como mucho, igual a dicha suma, en el caso ideal de que no existan interacciones intermoleculares entre ambas fases.

6.3. Componentes de la energía libre superficial.

A continuación cuantificaremos las distintas interacciones interfaciales responsables de la cohesión o la adhesión.

Las aportaciones más recientes sobre este tema se deben a Fowkes (Fowkes y cols., 1990) y van Oss, Good y Chaudhury (van Oss y cols., 1986a, 1987a, 1988b). Ambos tratamientos tienen en común el mantener la existencia de dos clases de interacciones en el estado condensado: las siempre presentes interacciones de van der Waals, y las interacciones ácido-base de Lewis, o interacciones receptor/donante de electrones. En todo caso, la principal aportación se encuentra en la interpretación de lo que hasta ahora se venía llamando componente “polar” de las interacciones interfaciales, así como en la propuesta de procedimientos de determinación de los parámetros que permiten caracterizar dicha interacción.

Según el modelo de van Oss, Good y Chaudhury puede hacerse una clara distinción, en estado condensado, entre interacciones electrodinámicas de Lifshitz-van der Waals (LW) (que incluyen interacciones de dispersión, orientación e inducción) e interacciones polares, del tipo enlace de hidrógeno, o en sentido más amplio, ácido-base (AB) de Lewis.

La componente LW de la tensión interfacial, γ_{12}^{LW} , puede expresarse mediante la regla

de Good-Girifalco (Fowkes, 1963; Girifalco y Good, 1957; Good y Girifalco, 1960):

$$\gamma_{12}^{LW} = \left(\sqrt{\gamma_1^{LW}} - \sqrt{\gamma_2^{LW}} \right)^2 \quad [6.6]$$

donde γ_1^{LW} y γ_2^{LW} son las componentes Lifshitz-van der Waals de las energías libres superficiales de las fases 1 y 2.

Aunque las interacciones entre las sustancias apolares pueden ser exclusivamente de tipo LW, no ocurre así en el caso de sustancias polares, que tienen siempre “sitios” polares y apolares. Así, para dos sustancias polares 1 y 2, la energía libre total de adhesión en el vacío se puede expresar como:

$$\Delta G_{A,12}^{TOT} = \Delta G_{A,12}^{LW} + \Delta G_{A,12}^{AB} \quad [6.7]$$

El término de adhesión LW se expresa como (Fowkes, 1962, 1964; véanse también las ecuaciones [6.5] y [6.6]):

$$\Delta G_{A,12}^{LW} = -2\sqrt{\gamma_1^{LW} \gamma_2^{LW}} \quad [6.8]$$

De forma similar, la energía de cohesión de cualquier material en el estado condensado es:

$$\Delta G_C^{TOT} = \Delta G_C^{LW} + \Delta G_C^{AB} \quad [6.9]$$

o, equivalentemente, utilizando la ec. [6.2]

$$\gamma^{TOT} = \gamma^{LW} + \gamma^{AB} \quad [6.10]$$

es decir, las componentes de la energía libre superficial son aditivas.

La contribución principal del modelo de van Oss y cols. es la expresión de la componente ácido-base (AB) de $\Delta G_{A,12}^{\text{TOT}}$ como función de dos parámetros, γ^+ y γ^- , característicos, respectivamente, de la capacidad de cada sustancia para ser receptora de electrones (ácido de Lewis) o donante de electrones (base de Lewis). Ambas contribuciones son intrínsecamente asimétricas y, por tanto, no aditivas. En la mayoría de los casos $\gamma^+ \neq \gamma^-$.

La componente AB o componente polar de la energía libre de adhesión entre dos sustancias en el estado condensado se define como (van Oss y cols., 1987a):

$$\Delta G_{A,12}^{\text{AB}} = -2\sqrt{\gamma_1^+ \gamma_2^-} - 2\sqrt{\gamma_1^- \gamma_2^+} \quad [6.11]$$

y la contribución polar a la energía de cohesión de un material es:

$$\Delta G_C^{\text{AB}} = -2\sqrt{\gamma^+ \gamma^-} - 2\sqrt{\gamma^- \gamma^+} = -4\sqrt{\gamma^+ \gamma^-} \quad [6.12]$$

de donde, teniendo en cuenta la ec. [6.2], resulta

$$\gamma^{\text{AB}} = 2\sqrt{\gamma^+ \gamma^-} \quad [6.13]$$

Entonces, podemos escribir la ec. [6.10] en la forma

$$\gamma^{\text{TOT}} = \gamma^{\text{LW}} + 2\sqrt{\gamma^+ \gamma^-} \quad [6.14]$$

La ecuación básica del modelo de van Oss y cols. se obtiene, finalmente, combinando las ecs. [6.6], [6.10], [6.11] y [6.13] con la ecuación de Dupré [6.3]:

$$\begin{aligned} \gamma_{12}^{\text{TOT}} = & \gamma_1^{\text{LW}} + \gamma_2^{\text{LW}} - 2\sqrt{\gamma_1^{\text{LW}} \gamma_2^{\text{LW}}} + 2\sqrt{\gamma_1^+ \gamma_1^-} + 2\sqrt{\gamma_2^+ \gamma_2^-} \\ & - 2\sqrt{\gamma_1^+ \gamma_2^-} - 2\sqrt{\gamma_1^- \gamma_2^+} \end{aligned} \quad [6.15]$$

o, equivalentemente,

$$\gamma_{12}^{\text{TOT}} = \gamma_1 + \gamma_2 - 2\sqrt{\gamma_1^{\text{LW}} \gamma_2^{\text{LW}}} - 2\sqrt{\gamma_1^+ \gamma_2^-} - 2\sqrt{\gamma_1^- \gamma_2^+} \quad [6.16]$$

ecuación que proporciona la tensión interfacial total entre dos sustancias polares 1 y 2.

De acuerdo con lo anterior, un *líquido apolar* es aquel para el cual la componente AB de la energía libre de cohesión, ΔG_C^{AB} , así como la correspondiente componente de la energía libre de adhesión con cualquier otro material, ΔG_A^{AB} , es cero. En otras palabras, las moléculas de un líquido apolar no tienen (o son muy pequeñas) interacciones ácido-base de Lewis entre ellas o con otras moléculas de su entorno.

6.4. Comparación entre las interacciones Lifshitz-van der Waals y ácido-base.

Tanto las interacciones LW como las AB entre dos materiales idénticos o diferentes en el vacío, son siempre atractivas. Sin embargo, cuando están inmersos en un líquido, las condiciones pueden ser fácilmente tales que las interacciones den lugar a una repulsión neta.

Con respecto a las interacciones van der Waals, sólo aquellas que ocurren entre dos materiales distintos inmersos en un tercer medio (líquido), pueden ser repulsivas. Esto ya fue advertido por Hamaker (1937a,b,c) y reafirmado por Derjaguin (1954). Fowkes (1967) proporcionó casos de combinaciones de materiales que podrían sufrir una repulsión de van der Waals. Visser (1972) perfiló las condiciones precisas bajo las cuales las interacciones de van der Waals deberían ser repulsivas. Van Oss, Omenyi y Neumann (1979) proporcionaron la primera demostración experimental de las repulsiones de van der Waals, al conseguir una separación de fase en soluciones de polímeros en varios sistemas apolares (véase también Neumann y cols, 1979; Omenyi y cols., 1981; Neumann y cols., 1982a,b; van Oss y cols., 1983, para descripciones de repulsiones que, sin embargo, pueden suceder en los sistemas polares). Siguiendo el tratamiento de Visser (1972), que fue confirmado experimentalmente por van Oss,

Omenyi y Neumann (1979), y van Oss, Absolom y Neumann (1979), se puede predecir que las condiciones para que se produzca una interacción repulsiva Lifshitz-van der Waals son que la componente apolar de la tensión superficial del medio líquido (γ_3^{LW}) tenga un valor comprendido entre los de las componentes apolares de las energías libres superficiales de los dos materiales sólidos diferentes (γ_1^{LW} y γ_2^{LW}).

Del mismo modo, cuando dos sólidos polares están inmersos en un medio líquido polar, la interacción AB neta entre ellos puede ser repulsiva, incluso cuando los dos cuerpos están compuestos por el mismo material (van Oss y cols., 1987a, 1988b). Esto se debe al hecho de que todo compuesto polar simple, puro, homogéneo, puede (y normalmente es así) tener dos propiedades polares diferentes e independientes, es decir, tendrá un parámetro hidrógeno-donante de un determinado valor, y un parámetro hidrógeno-receptor de un valor completamente diferente. Puede demostrarse que las interacciones polares entre mitades del mismo material inmersas en un líquido polar como el agua, son repulsivas cuando los valores de los parámetros γ^+ y γ^- del líquido están comprendidos entre los correspondientes al material (γ^+ y γ^- se toman iguales para el agua; véase la Tabla 6.3).

La diferencia fundamental entre las interacciones apolares (LW) y polares (AB) entre las moléculas del material o sólido (subíndice 1) con las moléculas del líquido (subíndice 3) en el que se encuentra inmerso el sólido, radica en las respectivas reglas de combinación. La diferencia entre dichas reglas es mayor de lo que podría parecer a primera vista. Para materiales apolares, o para la parte apolar de la energía de interacción de los materiales polares, se cumple:

$$\Delta G_{13}^{LW} = -2\sqrt{\gamma_1^{LW} \gamma_3^{LW}} \quad [6.17]$$

mientras que la energía polar de interacción se describe como:

$$\Delta G_{13}^{AB} = -2\left(\sqrt{\gamma_1^+ \gamma_3^-} + \sqrt{\gamma_1^- \gamma_3^+}\right)^2 \quad [6.18]$$

Vemos cómo la regla de combinación, de media geométrica simple, para las interacciones

LW, es completamente diferente a la que se aplica a las interacciones AB, que es la suma de dos términos radicales. La diferencia se hace más evidente cuando se expresan las componentes LW y AB de la tensión interfacial γ_{13} :

$$\gamma_{13}^{LW} = \left(\sqrt{\gamma_1^{LW}} - \sqrt{\gamma_3^{LW}} \right)^2 \quad [6.19a]$$

$$\gamma_{13}^{AB} = 2 \left(\sqrt{\gamma_1^+ \gamma_1^-} + \sqrt{\gamma_3^+ \gamma_3^-} - \sqrt{\gamma_1^+ \gamma_3^-} - \sqrt{\gamma_1^- \gamma_3^+} \right) \quad [6.19b]$$

mientras que γ_{13}^{LW} siempre es positiva o cero, γ_{13}^{AB} puede ser también negativa, cuando $\gamma_1^+ > \gamma_3^+$ y $\gamma_1^- < \gamma_3^-$, o cuando $\gamma_1^+ < \gamma_3^+$ y $\gamma_1^- > \gamma_3^-$. La tensión interfacial total puede ser negativa, cuando $\gamma_{13}^{AB} < 0$ y $|\gamma_{13}^{AB}| > |\gamma_{13}^{LW}|$. Esto resulta ser de gran importancia cuando se calcula la *energía de interacción entre dos moléculas (o partículas) de material (1) inmersas en un líquido (3)*:

$$\Delta G_{131} = -2\gamma_{13} = -2(\gamma_{13}^{LW} + \gamma_{13}^{AB}) \quad [6.20]$$

porque cuando $\gamma_{13} < 0$ entonces $\Delta G_{131} > 0$, lo cual implica una *repulsión* entre las partículas.

En la Tabla 6.1 resumimos las distintas expresiones de las componentes apolar (LW) y polar (AB) de las energías libres de interacción entre moléculas o partículas de:

- a) el mismo material (1) en el vacío (energía de cohesión), ΔG_{11} ,
- b) material (1) con partículas de otro material (2), o con moléculas del medio líquido (3), en el vacío (energía de adhesión), ΔG_{12} o ΔG_{13} ; (en el caso de un material y agua se habla de energía de hidratación del material),
- c) el mismo material (1) inmersas en un medio líquido (3), ΔG_{131} ,
- d) dos materiales diferentes (1) y (2), inmersas en un medio líquido (3), ΔG_{132} .

Tabla 6.1: Interacciones apolares: expresiones de ΔG_{11}^{LW} , ΔG_{12}^{LW} , ΔG_{131}^{LW} y ΔG_{132}^{LW} , y condiciones bajo las cuales ΔG_{132}^{LW} es positiva, es decir, repulsiva.

Interacciones polares: expresiones de ΔG_{11}^{AB} , ΔG_{12}^{AB} , ΔG_{131}^{AB} y ΔG_{132}^{AB} , y condiciones bajo las cuales ΔG_{131}^{AB} y ΔG_{132}^{AB} son positivas, es decir, repulsivas.

Tipos de interacción: energías libres de a) **cohesión** en el vacío; b) **adhesión** entre dos materiales diferentes, 1 y 2, en el vacío (el material 2 puede ser también un líquido); c) **interacción** entre dos **materiales idénticos**, 1, inmersos en un líquido, 3; d) **interacción** entre dos **materiales diferentes**, 1 y 2, inmersos en un líquido, 3. **A** es atractiva y **R** repulsiva.

	<i>Interacciones apolares (LW)</i>		<i>Interacciones polares (AB)</i>	
a	$\Delta G_{11}^{LW} = -2\gamma_1^{LW} < 0$	A	$\Delta G_{11}^{AB} = -4\sqrt{\gamma_1^+\gamma_1^-} < 0$	A
b	$\Delta G_{12}^{LW} = -2\sqrt{\gamma_1^{LW}\gamma_2^{LW}} < 0$	A	$\Delta G_{12}^{AB} = -2\left(\sqrt{\gamma_1^+\gamma_2^-} + \sqrt{\gamma_1^-\gamma_2^+}\right) < 0$	A
c	$\Delta G_{131}^{LW} = -2\left(\sqrt{\gamma_1^{LW}} - \sqrt{\gamma_3^{LW}}\right)^2 < 0$	A	$\Delta G_{131}^{AB} = -4\left(\sqrt{\gamma_1^+} - \sqrt{\gamma_3^+}\right)\left(\sqrt{\gamma_1^-} - \sqrt{\gamma_3^-}\right)$ $\Delta G_{131}^{AB} > 0 \text{ (R)} \Leftrightarrow \begin{cases} \gamma_1^+ > \gamma_3^+ & \wedge & \gamma_1^- > \gamma_3^- \\ \vee \\ \gamma_1^+ < \gamma_3^+ & \wedge & \gamma_1^- < \gamma_3^- \end{cases}$ En agua, para la que se supone $\gamma_3^+ = \gamma_3^-$: $\begin{cases} \gamma_1^+ > \gamma_3^+ = \gamma_3^- > \gamma_1^- \\ \vee \\ \gamma_1^+ < \gamma_3^+ = \gamma_3^- < \gamma_1^- \end{cases}$	
d	$\Delta G_{132}^{LW} = -2\left(\sqrt{\gamma_1^{LW}} - \sqrt{\gamma_3^{LW}}\right)\left(\sqrt{\gamma_2^{LW}} - \sqrt{\gamma_3^{LW}}\right)$ $\Delta G_{132}^{LW} > 0 \text{ (R)} \Leftrightarrow \begin{cases} \gamma_1^{LW} < \gamma_3^{LW} < \gamma_2^{LW} \\ \vee \\ \gamma_1^{LW} > \gamma_3^{LW} > \gamma_2^{LW} \end{cases}$		$\Delta G_{132}^{AB} = -2\left[\left(\sqrt{\gamma_1^+} - \sqrt{\gamma_2^+}\right)\left(\sqrt{\gamma_1^-} - \sqrt{\gamma_2^-}\right) - \left(\sqrt{\gamma_1^+} - \sqrt{\gamma_3^+}\right)\left(\sqrt{\gamma_1^-} - \sqrt{\gamma_3^-}\right) - \left(\sqrt{\gamma_2^+} - \sqrt{\gamma_3^+}\right)\left(\sqrt{\gamma_2^-} - \sqrt{\gamma_3^-}\right)\right]$ Normalmente, $\Delta G_{132}^{AB} > 0 \text{ (R)}$ si $\left(\sqrt{\gamma_1^-} + \sqrt{\gamma_2^-}\right) > 2\sqrt{\gamma_3^-}$ y γ_1^+ y γ_2^+ son muy pequeñas, o (más raramente) cuando $\left(\sqrt{\gamma_1^+} + \sqrt{\gamma_2^+}\right) > 2\sqrt{\gamma_3^+}$, y γ_1^- y γ_2^- son muy pequeñas.	

Recordemos que, en todos los casos, la interacción interfacial total entre las moléculas o partículas, se expresa como:

$$\Delta G = \Delta G^{LW} + \Delta G^{AB} \quad [6.21]$$

Para interacciones estrictamente apolares, se produce una repulsión entre dos materiales distintos, cuando la (componente apolar de la) tensión superficial del líquido en el cual se encuentran inmersos los dos materiales, tiene un valor comprendido entre los de las (componentes apolares de las) energías libres superficiales de los dos materiales. Para interacciones polares, se produce una repulsión entre partículas o moléculas del mismo material *inmerso en agua*, cuando los parámetros electrón-receptor y electrón-donante del agua tienen un valor intermedio entre los de los correspondientes parámetros de dicho material.

6.4.1. Implicaciones de $\Delta G_{131}^{AB} > 0$ y $\Delta G_{132} > 0$.

Cuando $|\Delta G_{131}^{AB}| > |\Delta G_{131}^{LW}|$ y la energía libre interfacial de interacción, $\Delta G_{131} = \Delta G_{131}^{LW} + \Delta G_{131}^{AB} > 0$, debe ocurrir una repulsión entre partículas o moléculas de material, 1, inmersas o disueltas en un líquido, 3. (Las interacciones electrostáticas entre partículas, 1, no las consideramos aquí, pero si existen, deben contribuir adicionalmente a la repulsión mutua. En el Capítulo 7 de esta Memoria, tendremos la ocasión de considerar en detalle todas las posibles interacciones entre partículas). La existencia de un valor positivo de ΔG_{131}^{AB} es la única, o una de las principales causas, de la *solubilidad en agua* de la mayor parte de los biopolímeros y otros polímeros polares (Arnold y cols., 1988, 1990; Gawrisch, 1986; van Oss y cols., 1986b; van Oss y Good, 1988); también es la causa de la elevada presión osmótica (para altas concentraciones) y la independencia entre esta y el peso molecular de los oligómeros y polímeros solubles en agua, tales como el óxido de polietileno y el dextrano (Albertsson, 1971, p. 38; Arnold y cols., 1988; Chirife y Fontan, 1980; Evans y Needham, 1988; Gawrisch, 1986; Malcolm y Rowlinson, 1957; Michel y Kaufman, 1973; Napper, 1983; Norrish, 1966; Parsegian y cols., 1986; Rogers y Tam, 1977; van Oss, 1988; van Oss y cols., 1987b; van Oss y cols.,

1988a). Un valor positivo de ΔG_{131}^{AB} también es el factor principal de la estabilidad de los glóbulos rojos de la sangre y las suspensiones de partículas estabilizadas con óxido de polietileno (que es un compuesto hidrófilo) (Napper, 1983; Ottewill y Walker, 1968; van Oss, 1985, 1989).

Cuando la energía libre interfacial de interacción, ΔG_{132} ($= \Delta G_{132}^{LW} + \Delta G_{132}^{AB}$), es positiva, debe producirse una repulsión entre las partículas o moléculas de los materiales 1 y 2, inmersos o disueltos en un líquido 3 (siempre que no halla superpuesta una atracción electrostática entre los materiales 1 y 2). La existencia de un valor positivo de ΔG_{132} es una condición necesaria para que se dé la separación de fases en soluciones apolares, polares y acuosas de polímeros (Albertsson, 1971, 1986; van Oss y cols., 1979a,b; van Oss y Good, 1989).

En el caso de partículas en suspensión, 1, en presencia de un polímero disuelto, 2, en un medio acuoso, 3, si $\Delta G_{132} > 0$, $\Delta G_{131} > 0$ y $\Delta G_{232} > 0$, entonces, cuando $\Delta G_{132} > \Delta G_{131}$ se producirá una *floculación por vaciado* (“depletion flocculation”), y cuando $\Delta G_{132} < \Delta G_{131}$, se producirá una *estabilización por vaciado* (“depletion stabilization”), de la suspensión (Bäumler y Donath, 1987; Napper, 1983; Ottewill y Walker, 1986; van Oss y cols., 1990).

6.4.2. Conexión entre las interacciones hidrófobas e hidrófilas.

En agua, las atracciones *hidrófobas* son única, o principalmente, debidas a la energía libre de cohesión de los enlaces de hidrógeno de las moléculas de agua ($\sim 102 \text{ mJ/m}^2$) (a partir de la ecuación [6.20]; véase también la Tabla 6.1). Por tanto, una repulsión hidrófila neta sólo puede predominar cuando es cuantitativamente mayor que la *siempre presente atracción hidrófoba* (véase la Tabla 6.2).

La condición necesaria para que se tenga un valor positivo de ΔG_{131}^{AB} (ec. [6.26]) es que uno de los parámetros polares de la energía libre superficial del sólido (normalmente γ_1^+) sea menor que el correspondiente del agua, es decir, $\gamma_1^+ < \gamma_W^+$, mientras que el otro parámetro cumpla $\gamma_1^- > \gamma_W^-$. Para un valor constante de uno de los parámetros de la energía libre

superficial (por ejemplo, γ_1^- , que es mayor que γ_W^-), el valor positivo mayor de ΔG_{1W1}^{AB} , sólo se puede obtener cuando el otro parámetro polar de la energía libre superficial (es decir, γ_1^+) es igual o prácticamente cero. Por ejemplo, la mayor solubilidad en agua de los polímeros se da en los que son monopolares, y la estabilidad más elevada de las suspensiones se puede alcanzar con partículas con una superficie monopolar. Una componente monopolar de la energía libre superficial (en la práctica es normalmente γ_1^-) debería tener, por lo menos, un valor de 28.3 mJ/m², para no sólo superar la atracción apolar, normalmente del orden de $-2 \times 2.74 \cong -5.5$ mJ/m² (para $\gamma_1^{LW} \cong 40$ mJ/m²), sino especialmente a la atracción polar (*hidrófoba*) de fondo, debida a la energía de cohesión por enlaces de hidrógeno del agua, de $-4 \times 25.5 \cong -102$ mJ/m² (véase la Tabla 6.2).

Tabla 6.2: Comparación entre los mecanismos interfaciales de atracción *hidrófoba* y repulsión *hidrófila* para materiales hidrófobos e hidrófilos típicos (van Oss, 1994, p. 44). $\Delta G_{1W1} = -2 \gamma_{1W}$ es la energía de interacción entre moléculas o partículas de material 1, inmersas en agua.

$$\Delta G_{1W1} = -2 \underbrace{\left(\underbrace{\sqrt{\gamma_1^{LW}} - \sqrt{\gamma_W^{LW}}}_{\text{I}} \right)^2}_{\text{LW}} - 4 \underbrace{\sqrt{\gamma_1^+ \gamma_1^-}}_{\text{II}} - 4 \underbrace{\sqrt{\gamma_W^+ \gamma_W^-}}_{\text{III}} + 4 \underbrace{\sqrt{\gamma_1^+ \gamma_W^-}}_{\text{IV}} + 4 \underbrace{\sqrt{\gamma_1^- \gamma_W^+}}_{\text{V}}$$

AB

Atracción hidrófoba entre partículas o moléculas apolares típicas, de $\gamma_1^{LW} \approx 22 \frac{\text{mJ}}{\text{m}^2}$, inmersas en agua, a 20°C:

$$\Delta G_{1W1} = \text{I} + \text{II} + \text{III} + \text{IV} + \text{V} = -102 + 0 + 0 + 0 + 0 = -102 \frac{\text{mJ}}{\text{m}^2}$$

Repulsión hidrófila entre partículas o moléculas hidrófilas típicas, de $\gamma_1^{LW} \approx 40 \frac{\text{mJ}}{\text{m}^2}$, $\gamma_1^+ = 0$, $\gamma_1^- \approx 50 \frac{\text{mJ}}{\text{m}^2}$, inmersas en agua, a 20°C:

$$\Delta G_{1W1} = \text{I} + \text{II} + \text{III} + \text{IV} + \text{V} = -5.5 + 0 - 102 + 0 + 142.8 = 35.3 \frac{\text{mJ}}{\text{m}^2}$$

6.5. Determinación experimental.

Tanto la tensión superficial de un líquido como la tensión interfacial entre dos líquidos son magnitudes directamente accesibles experimentalmente. Sin embargo, en el caso de un sólido no es posible medir directamente su energía libre superficial ni la energía libre interfacial con un

líquido. En estos casos, la información sobre las características de dichas interfases se obtiene indirectamente a través de la determinación de otras magnitudes accesibles experimentalmente. Una de ellas es el ángulo de contacto θ , que se ilustra en la Figura 6.1, y que no es más que el ángulo formado por la interfase L/G (líquido/gas) y el sólido, medido del lado del líquido.

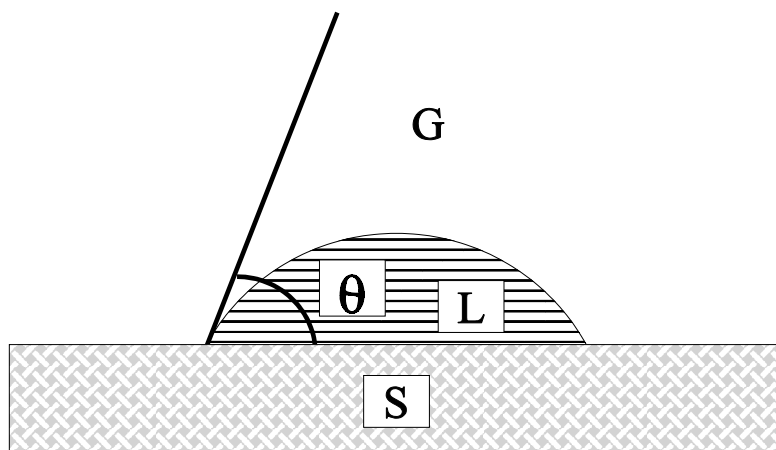


Figura 6.1: Ángulo de contacto, θ , para un sistema sólido-líquido-gas.

La definición termodinámica del ángulo de contacto viene dada por la ecuación de Young. Para una superficie sólida, de las características mencionadas, sobre la que se deposita una gota de líquido puro, el ángulo de contacto de equilibrio es una magnitud única (Neumann y Good, 1972) que cumple la ecuación (de Young):

$$\gamma_{SV} - \gamma_{SL} = \gamma_L \cos \theta \quad [6.28]$$

donde γ_{SV} , γ_{SL} y γ_L son, respectivamente, las energías libres interfaciales sólido-vapor y sólido-líquido, y la tensión superficial del líquido.

La ecuación [6.28] se puede escribir en la forma:

$$\gamma_S = \gamma_{SL} + \gamma_L \cos \theta + \pi_e \quad [6.29]$$

donde γ_S es la energía libre superficial del sólido y π_e es la presión superficial de esparcimiento (“spreading pressure”), es decir, la presión bidimensional que ejerce el vapor adsorbido sobre la superficie sólida. En el caso de que γ_S sea superior a γ_L , esta adsorción provoca una disminución de la energía libre superficial del sólido, hasta alcanzar, en el límite de saturación, el valor de la tensión superficial del líquido (Janczuk y cols., 1989). En el caso contrario, que corresponde generalmente a sólidos de poca energía superficial, π_e es despreciable, y la ecuación de Young se escribe en la forma

$$\gamma_S = \gamma_{SL} + \gamma_L \cos \theta \quad [6.30]$$

La validez de la ecuación de Young exige algunas condiciones. En primer lugar, el ángulo de contacto sólo puede medirse si la superficie sólida es efectivamente plana, a escala macroscópica. Es muy raro encontrar una superficie topográficamente plana a escala microscópica, con excepción, quizás, de la mica. Esta restricción es muy importante, ya que la superficie no debe presentar depresiones, fisuras o rugosidad alguna (Good y Stromberg, 1979). Otro factor importante que puede influir en las medidas de ángulo de contacto es el fenómeno de histéresis, que se da cuando una gota de un líquido se desplaza sobre la superficie del sólido en cuestión. A los ángulos de contacto medidos después de un avance o un retroceso de la gota, se les denomina, respectivamente, ángulos de avance y de retroceso (θ_a y θ_r). θ_r siempre es menor que θ_a . El fenómeno de la histéresis se cuantifica mediante la magnitud H , definida como

$$H = \theta_a - \theta_r \quad [6.31]$$

Este fenómeno puede obstaculizar seriamente la estimación del valor del ángulo de contacto real, pues existe una gran dependencia entre la amplitud de la histéresis y el volumen de la gota utilizado. Una forma de eliminar, o al menos minimizar, este inconveniente consiste en disminuir el volumen de la gota de líquido.

A partir de la medida de ángulos de contacto es posible determinar las componentes de

la energía libre superficial del sólido. En efecto: si se sustituye en la ec. [6.30] el valor de γ_{SL} dado por la ecuación de Dupré [6.3] particularizada para este sistema ($\Delta G_{SL} = \gamma_{SL} - \gamma_S - \gamma_L$) se obtiene la ecuación de Young-Dupré:

$$-\Delta G_{SL} = \gamma_L (1 + \cos \theta) \quad [6.32]$$

y si se utiliza que $\Delta G_{SL} = \Delta G_{SL}^{LW} + \Delta G_{SL}^{AB}$, se puede escribir la anterior ecuación como:

$$-\Delta G_{SL}^{LW} - \Delta G_{SL}^{AB} = \gamma_L (1 + \cos \theta) \quad [6.33]$$

Combinando esta última ecuación con las ecuaciones [6.8] y [6.11], la ecuación completa de Young-Dupré se convierte en:

$$2\sqrt{\gamma_S^{LW} \gamma_L^{LW}} + 2\sqrt{\gamma_S^+ \gamma_L^-} + 2\sqrt{\gamma_S^- \gamma_L^+} = \gamma_L (1 + \cos \theta) \quad [6.34]$$

Entonces, si se miden los ángulos de contacto formados por tres líquidos patrón distintos, para los que se conocen las componentes de su tensión superficial, se puede plantear, con la ecuación anterior, un sistema de tres ecuaciones cuyas incógnitas son precisamente las componentes gamma del sólido (γ_S^{LW} , γ_S^+ , γ_S^-). Normalmente, por comodidad en los cálculos, se suele utilizar dos líquidos polares y uno apolar, aunque el empleo de programas de cálculo¹ hace que esto no sea obligatorio. Sin embargo, se suele mantener la técnica por disponer así de valores de ángulo de contacto para todos los tipos de líquidos (polares o bipolares, semipolares o monopolares, y apolares). En nuestro caso, los líquidos empleados han sido agua, formamida y diiodometano, polares los dos primeros, o mejor dicho, polar o bipolar el primero y semipolar o monopolar el segundo, y apolar el último, como tradicionalmente se vienen empleando. Hemos mantenido su uso debido al conocimiento bastante exacto hoy día del valor de las componentes

¹ Para este trabajo hemos preparado un programa en C++ que resuelve el sistema de ecuaciones (siempre que sea compatible y determinado) planteado para cualquier terna de líquidos patrón empleados, proporcionando los valores de las componentes gamma del sólido. También permite obtener dichas componentes a partir de experimentos de mojado ("wicking"), y la constante de Hamaker de un sólido inmerso en un medio líquido.

de la tensión superficial de los mismos, que presentamos en la Tabla 6.3 (valores según van Oss, 1994, p. 183).

Se realizaron dos tipos de preparaciones con los sólidos para la posterior medición de ángulos de contacto: por un lado se recubrieron placas de vidrio (portaobjetos de microscopio, Menzel-Glaser, 76×26 mm, Alemania) con suspensiones en concentraciones apropiadas de aquellos, mientras que por otro, se prepararon pastillas o comprimidos de los mismos. La primera

Tabla 6.3: Componentes de la tensión superficial, a 20°C, de los líquidos patrón empleados en la determinación de los ángulos de contacto. Todos los valores están dados en mJ/m².

Líquido	γ^{LW}	γ^+	γ^-	γ
Agua	21.8	25.5	25.5	72.8
Formamida	39.0	2.28	39.6	58.004
Diyodometano	50.8	0	0	50.8

de las preparaciones se realizó porque esta técnica es bien conocida por nuestro grupo de investigación y es la adecuada en el caso de que se disponga de poco material. La segunda técnica se utilizó para obtener valores comparativos correspondientes a diferentes configuraciones de los materiales sólidos (doble confirmación experimental), y porque, en el caso del PVA (polivinilalcohol) disponíamos de gran cantidad de material (recordemos que el empleo de comprimidos exige mucha mayor cantidad de material que las placas). En todo caso, como se verá a continuación, los valores obtenidos para ambas configuraciones son suficientemente coherentes.

Preparación de placas de vidrio recubiertas por una capa fina y uniforme de sólido: se recubrieron, con la ayuda de una pipeta, placas portaobjetos de vidrio con suspensiones en concentraciones apropiadas de cada uno de los sólidos. La concentración óptima en cada caso se encontró ensayando suspensiones con diversas concentraciones hasta obtener la superficie más lisa (a nivel macroscópico). Se tuvo la precaución de asegurar una buena redispersión de los coloides antes de verterlos sobre las placas. Las concentraciones y volúmenes empleados en cada

caso fueron: para la magnetita, 1.5 ml al 1% peso/volumen, esparcidos sobre una superficie de placa de 2.5×5 cm²; el PLA, 2 ml al 3% p/v sobre la misma superficie de placa que con la magnetita; finalmente, con la muestra magnetita/PLA, aproximadamente 2 ml al 2.5% p/v sobre la misma superficie de placa que con las otras muestras. Una vez vertidas las cantidades correspondientes de coloide sobre las respectivas placas, las dejamos secar a temperatura de laboratorio; después se introdujeron las placas en un horno de convección (Digitronic, J.P. Selecta, S.A., España), precalentado a $60 \pm 1^\circ\text{C}$, durante 1 hora, donde se completó la desecación, y posteriormente se almacenaron en una campana de secado hasta su utilización. Tuvimos la ocasión de comprobar que, para las placas recubiertas con microesferas de PLA, transcurrida una hora en el horno, estas perdían el color blanco intenso inicial para pasar a ser casi transparentes, como el polímero en bruto utilizado como reactivo en la síntesis de aquellas. Por esta razón, decidimos no secar en el horno las placas hechas con PLA y con material compuesto. La explicación de este fenómeno es que una temperatura de 60°C corresponde a la temperatura de transición vítrea, T_g , del polímero (véase el Capítulo 2), temperatura a la cual se producen cambios en la estructura interna del mismo, de modo que al someter al coloide PLA a tal calentamiento, se fundieron unas (o muchas) partículas con otras y se perdió la identidad original del mismo.

Preparación de pastillas o comprimidos de los diversos materiales sólidos: preparamos pastillas o comprimidos de magnetita, MAG/PLA y PVA del empleado en la síntesis. No se preparó de PLA por la escasez de material y porque no se consideró necesario en vista de los resultados obtenidos con las placas. Aunque también se prepararon diversos comprimidos con el coloide de magnetita, no se consiguió medir correctamente el ángulo de contacto sobre los mismos porque las gotas de los diversos líquidos eran absorbidas por las pastillas con gran rapidez, por lo que no presentamos resultados de estos experimentos. En todos los casos se empleó una prensa hidráulica con un molde o matriz de 13 mm y 10 T de carga máxima (Specac Limited, Inglaterra) según las siguientes condiciones de prensado: 9 toneladas durante 30 minutos. Como siempre, se almacenaron en una campana de desecación aquellos comprimidos que no iban a ser utilizados inmediatamente. No sometimos a un calentamiento posterior a ninguno de los comprimidos.

Las determinaciones del ángulo de contacto se realizaron con un telegoniómetro Ramé-Hart 100-07-00, USA, que dispone de un sistema telescópico que permite observar en ampliación la gota de líquido depositada sobre el sólido. Dicho sistema se puede desplazar gracias a un conjunto de tornillos micrométricos. Una escala graduada que está integrada en el propio telescopio permite medir el ángulo de contacto con un error instrumental de $\pm 1^\circ$.

Sobre las placas y pastillas preparadas según se ha descrito, se depositaron pequeñas gotas de los correspondientes líquidos con sendas jeringas micrométricas, y se procedió a la medición de los ángulos. Los valores que se presentan en el siguiente apartado, obtenidos a temperatura de laboratorio, corresponden a las medias estadísticas y sus desviaciones. En todos los casos se tuvo la precaución de nivelar perfectamente en la horizontal tanto la placa como, en su caso, el comprimido, para evitar el fenómeno de histéresis que se ha comentado anteriormente. Asimismo, se depositó con sumo cuidado cada una de las gotas y se procuró que estas fuesen lo suficientemente pequeñas.

6.6. Energía libre superficial de partículas de magnetita, polímero y compuestas. Estudio comparativo.

En la Tabla 6.4 mostramos los ángulos de contacto medidos sobre cada uno de los siguientes materiales sólidos: placas de vidrio empleadas como sustrato o soporte, placas recubiertas con una fina capa de magnetita coloidal, placas recubiertas con una fina capa de magnetita/PLA, comprimidos de magnetita/PLA, comprimidos de PVA empleado como reactivo en las síntesis, microesferas de PLA antes de eliminar totalmente el PVA, microesferas de PLA “desnaturalizadas” o “destruidas” (“deshidratadas”) tras ser sometidas a un calentamiento del material a 60° durante 1 hora, microesferas de PLA, y magnetita/PLA. Se ha medido sobre las placas de vidrio directamente, así como sobre placas recubiertas con una capa fina de PLA que no fue completamente limpiado de PVA porque no se centrifugó, para disponer de valores extremos de comparación, y así tener una herramienta más de cara a la interpretación de los resultados experimentales.

Tabla 6.4: Ángulo de contacto θ (en grados) de los líquidos patrón empleados sobre diversos materiales sólidos a temperatura de laboratorio: vidrio de las placas, partículas de magnetita, coloide magnetita/PLA, PVA, coloide PLA antes de centrifugarlo, coloide PLA desnaturalizado, coloide PLA.

Propiedades del material		Ángulo de contacto θ (grados)		
Tipo de sólido	Configuración	Agua	Diyodometano	Formamida
Placas soporte de vidrio	placa	9.7 ± 2.4	47 ± 4	10.2 ± 2.2
Magnetita	placa	37 ± 7	16 ± 4	27 ± 6
Magnetita/PLA	placa	39 ± 3	26.1 ± 1.4	26.4 ± 2.1
Magnetita/PLA	comprimido	60 ± 4	33.3 ± 1.3	46 ± 3
PVA	comprimido	65 ± 3	35 ± 3	32 ± 2
PLA con PVA	placa	75 ± 6	50.6 ± 1.0	65 ± 3
PLA desnaturalizado	placa	75.7 ± 1.9	45.1 ± 1.5	58.4 ± 2.4
PLA	placa	100 ± 4	43.4 ± 1.4	55.4 ± 1.5

A partir de los valores para el ángulo de contacto de la Tabla 6.4, hemos calculado los correspondientes de las componentes de la energía libre superficial planteando un sistema de ecuaciones con la ec. [6.34] según se ha comentado anteriormente, así como los de la energía libre superficial total de los diversos sólidos inmersos en aire (ec. [6.14]). Dichos valores se presentan en la Tabla 6.5. Hemos incluido también los valores para el PVA provenientes de la bibliografía (van Oss, 1994, p. 176), para compararlos con los del polivinilalcohol de nuestros ensayos. Se han resaltado en **negrita** los valores que se consideran más representativos. Como puede apreciarse, los valores obtenidos para los ángulos de contacto sobre las placas recubiertas con el coloide MAG/PLA están comprendidos entre los correspondientes a magnetita y PLA, como era de esperar, si el recubrimiento es significativo (en el mejor de los casos, el de un recubrimiento uniforme perfecto de los núcleos magnéticos, los ángulos medidos para el PLA y el MAG/PLA debieran ser iguales). En consecuencia, ocurre lo mismo con las respectivas componentes de la energía libre superficial, pues estas se calculan a partir de los ángulos de contacto, según se explicó anteriormente. En cuanto a los valores obtenidos para las placas de vidrio limpias, podemos decir que para ninguno de los sistemas se confunden los ángulos de

Tabla 6.5: Componentes de la energía libre superficial de los sólidos de la Tabla 6.4. γ_S^{LW} es la componente Lifshitz-van der Waals; γ_S^+ (γ_S^-) es la componente electrón-receptor (electrón-donante); γ_S es la energía libre superficial total del sólido correspondiente. Todos los valores están dados en mJ/m^2 y se midieron a temperatura de laboratorio. Conf. = configuración; P = placa; C = comprimido; B = bibliografía.

Sólido	Conf.	γ_S^{LW}	γ_S^+	γ_S^-	γ_S
Placas soporte de vidrio	P	35.7 ± 2.1	2.1 ± 0.5	53.8 ± 0.6	57 ± 5
Magnetita	P	48.9 ± 1.0	0.08 ± 0.03	39 ± 5	52.4 ± 1.8
Magnetita/PLA	P	45.8 ± 0.5	0.36 ± 0.01	35.4 ± 2.1	52.8 ± 0.8
Magnetita/PLA	C	42.8 ± 0.6	0.07 ± 0.01	20 ± 3	45.1 ± 1.0
PVA	B	42	0	17–57	42
PVA	C	42.0 ± 1.4	1.95 ± 0.29	8.2 ± 2.0	50 ± 3
PLA con PVA	P	33.9 ± 0.6	0.03 ± 0.01	15 ± 5	35.3 ± 0.9
PLA desnaturalizado	P	37.0 ± 0.8	0.06 ± 0.04	9.8 ± 0.6	38.5 ± 1.3
PLA	P	37.9 ± 0.7	1.93 ± 0.24	1.3 ± 1.2	41.0 ± 2.4

contacto obtenidos con los del vidrio, de modo que podemos considerar bien preparadas todas las placas. Por otro lado, los valores de las placas de PLA con restos de PVA son más similares a los obtenidos para el comprimido de PVA que a los del PLA final, por lo que podemos afirmar que dicho coloide todavía no está “limpio”. En cambio, el material compuesto magnetita/PLA (placa y comprimido) y el PLA, se pueden considerar suficientemente limpios (de PVA), tal y como habíamos supuesto a partir de todos los resultados experimentales acumulados hasta el momento.

En la Figura 6.2 representamos gráficamente los valores de la Tabla 6.5. Podemos comprobar con más claridad los comentarios que acabamos de hacer. En la Figura 6.3 representamos comparativamente los valores de la Tabla 6.5 para los materiales objeto de la presente memoria, a saber, magnetita, magnetita/PLA (el valor que estimamos más representativo) y PLA.

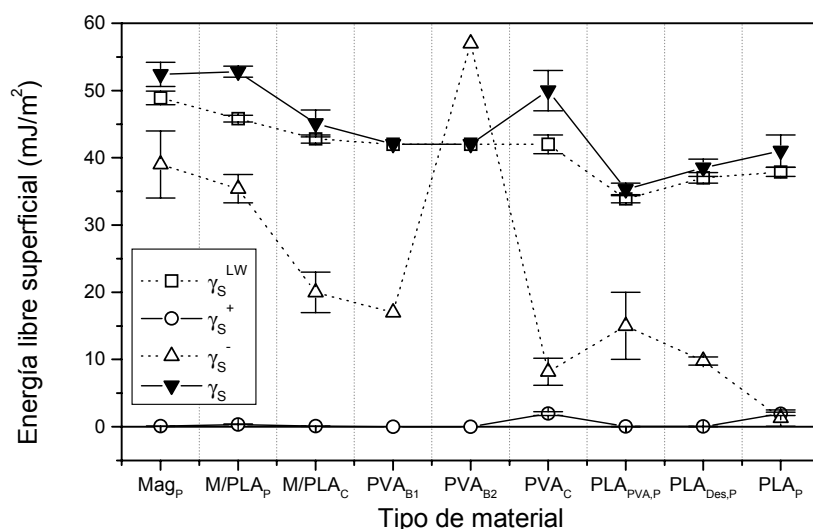


Figura 6.2: Gráfica de comparación entre las componentes de la energía libre superficial de los distintos materiales sólidos sintetizados. Se incluyen los valores para el PVA de nuestras síntesis y para PVA de la bibliografía. γ_S^{LW} es la componente Lifshitz-van der Waals; γ_S^+ (γ_S^-) es la componente electrón-receptor (electrón-donante); γ_S es la energía libre superficial total del sólido correspondiente. Todos los valores están dados en mJ/m^2 y se midieron a temperatura de laboratorio. P = placa; C = comprimido; B = bibliografía.

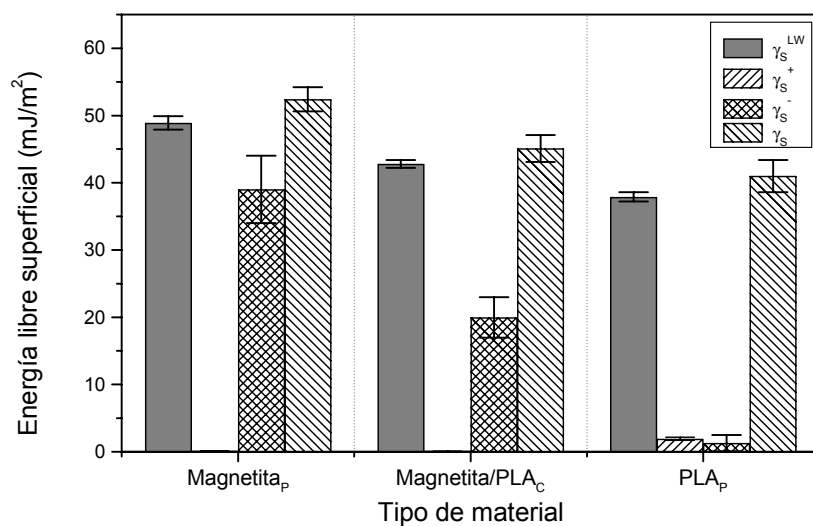


Figura 6.3: Gráfica de comparación entre las componentes de la energía libre superficial de los coloides magnetita, magnetita/PLA y PLA. γ_S^{LW} es la componente Lifshitz-van der Waals; γ_S^+ (γ_S^-) es la componente electrón-receptor (electrón-donante); γ_S es la energía libre superficial total del sólido correspondiente. Todos los valores están dados en mJ/m^2 y se midieron a temperatura de laboratorio.

6.7. Energía libre superficial de interacción entre partículas de magnetita, polímero y compuestas, respectivamente. Estudio comparativo.

Aunque a partir de las componentes de la energía libre superficial de un sólido se puede estimar si en un medio acuoso se comportará como material hidrófobo o hidrófilo, es mejor acudir a los valores del incremento de energía libre superficial para disponer de un criterio inequívoco de interpretación. Utilizando las ecs. [6.19a y b] y [6.20] hemos calculado la energía libre de interacción interfacial o incremento de energía libre superficial para dos partículas de sólido inmersas en agua, ΔG_{1w1} . Los correspondientes resultados se presentan en la Tabla 6.6. Hemos resaltado en negrita los valores que estimamos más representativos. Como era de esperar, según los resultados expuestos en la Tabla 6.5, los valores obtenidos para el coloide MAG/PLA se encuentran comprendidos entre los de los materiales precursores. Esto queda perfectamente ilustrado en la Figura 6.4, en la cual se presenta la variación del valor de ΔG_{1w1} según se cambia de uno a otro material, y se remarca el carácter hidrófobo o hidrófilo de cada uno de los materiales sobre la base de lo expuesto en el apartado 6.4 del presente capítulo.

Podemos concluir, entonces, que la magnetita es un típico material hidrófilo con una hidrofiliidad no demasiado alta (Gómez-Lopera y cols., 2001), tal y como adelantábamos en las primeras líneas de este capítulo, lo cual es una característica común a los óxidos metálicos (véase la introducción a este capítulo). Por otro lado, el PVA que hemos empleado en las síntesis de las microesferas de PLA y las nanopartículas de MAG/PLA, es un material altamente hidrófobo, superando incluso en hidrofobicidad a las muestras analizadas en la bibliografía (véase, para comparar, van Oss, 1994, p. 176). Como hemos discutido en los párrafos anteriores, a través de las componentes de la energía libre superficial de este material se puede concluir que ninguno de los coloides, MAG/PLA o PLA, contiene en su superficie cantidades apreciables de PVA. Por otro lado, al contrario que la magnetita, tanto MAG/PLA como PLA, son materiales hidrófobos, siendo muy pronunciada la hidrofobicidad del PLA (mayor incluso que la del PVA). Además, queda manifiestamente clara la dificultad que se tuvo a la hora de medir el ángulo de contacto sobre placas recubiertas de material compuesto, pues el valor de ΔG_{1w1} calculado (más próximo al de la magnetita que al del PLA) indica que el material es ligeramente hidrófilo,

mientras que el calculado para la configuración en pastilla indica que es hidrófobo, con un valor intermedio entre el hidrófilo de la magnetita y el altamente hidrófobo del PLA. Esto está en buen

Tabla 6.6: Incremento de energía libre superficial o energía libre interfacial de interacción entre moléculas, superficies o partículas de los diversos materiales inmersos en agua, ΔG_{IW1} (véase la Tabla 6.2). Carácter hidrófilo ($\Delta G_{IW1} > 0$; repulsión entre partículas) o hidrófobo ($\Delta G_{IW1} < 0$; atracción entre partículas) de los materiales. Todos los valores están dados en mJ/m^2 . FIL = hidrófilo; FOB = hidrófobo. Presentamos los valores según orden creciente de hidrofobicidad.

Sólido	Configuración	ΔG_{IW1}	Carácter frente al agua
Placas soporte de vidrio	placa	30 ± 3	FIL
Magnetita	placa	12 ± 9	FIL
Magnetita/PLA	placa	7 ± 3	FIL
Magnetita/PLA	comprimido	-18 ± 7	FOB
PVA	bibliografía	$[-25, 44]$	[FOB, FIL]
PVA	comprimido	-39 ± 7	FOB
PLA con PVA	placa	-26 ± 13	FOB
PLA desnaturalizado	placa	-40.9 ± 2.8	FOB
PLA	placa	-62 ± 9	FOB

acuerdo con los resultados obtenidos para la caracterización físico-química y electrocinética de estos materiales en capítulos previos (véase también, Arias y cols., 2000, 2001; Gallardo y cols., 2001; Gómez-Lopera y cols., 2001). Esto puede apreciarse claramente en la Figura 6.4.

A partir de los resultados obtenidos para la caracterización termodinámica superficial de los distintos coloides, junto con el estudio de las propiedades fisicoquímicas, magnéticas y electrocinéticas de los capítulos previos, podemos concluir, sin lugar a dudas, que el material compuesto exhibe un comportamiento intermedio entre los de sus componentes, esto es, magnetita (en el núcleo) y PLA (en la cubierta exterior). Si bien es cierto que no se ha conseguido por completo encubrir las propiedades (no magnéticas) de los núcleos, este primer trabajo de exploración ha proporcionado resultados más positivos y esperanzadores que los que en un

principio se podría pensar, teniendo en cuenta la relativa simplicidad del método desarrollado (Gómez-Lopera y cols., 2001). Queda, por tanto, abierto, un nuevo campo de trabajo, que esperamos que en un futuro proporcione resultados científicos de interés.

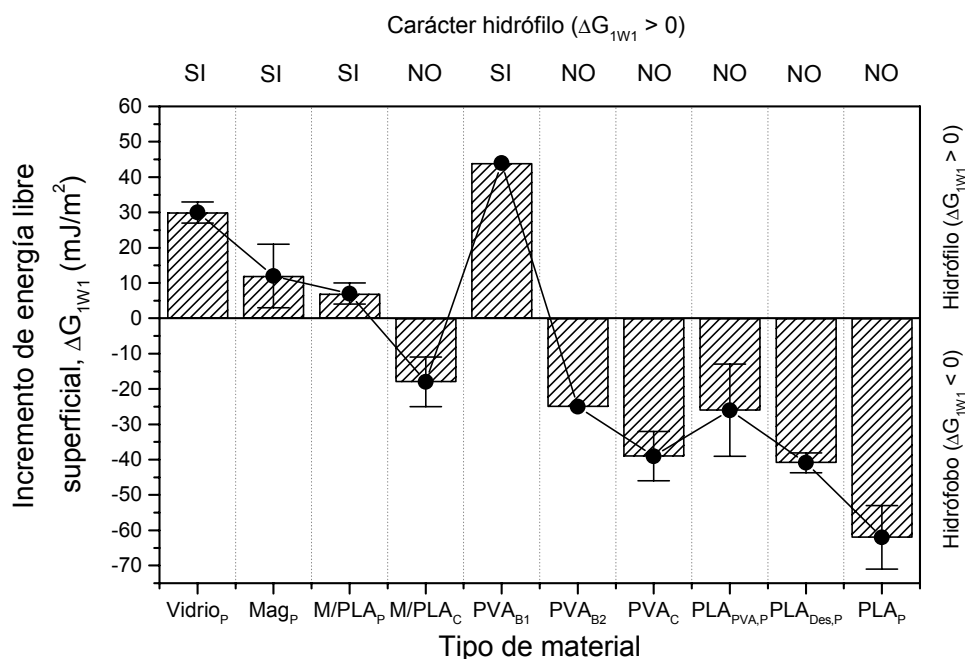


Figura 6.4: Gráfica de comparación del incremento de energía libre superficial o energía libre interfacial de interacción entre dos partículas del mismo material inmersas en agua, ΔG_{1W1} . Se incluyen los valores calculados para todos los materiales según la Tabla 6.6. Todos los valores están dados en mJ/m². P = placa; C = comprimido; B = bibliografía.

En los dos capítulos que restan completaremos el conocimiento que tenemos de los sistemas coloidales magnetita y magnetita/PLA y PLA, con el estudio e interpretación de su estabilidad en suspensión acuosa y su interacción con un conocido fármaco corticoide.

BIBLIOGRAFÍA

-) Adamson, A. W. (1982), “Physical Chemistry of Surfaces”, John Wiley and Sons, New York.
 -) Albertsson, P. Å. (1971, 1986), “Partition of Cell Particles and Macromolecules”, Wiley-Interscience, New York.
 -) Arias, J. L., Gallardo, V., Gómez-Lopera, S. A., Plaza, R. C., Delgado, A. V. (2001), “Synthesis and Characterization of Poly(ethyl-2-cyanoacrilate) Nanoparticles with a Magnetic Core”, *J. Contolled Release*, **77**, 309.
 -) Arias, J. L., Gómez-Lopera, S. A., Gallardo, V., Delgado, A. V. (2000), “Synthesis and Surface Characterization of Polyethyl-2-Cyanoacrilate Nanoparticles with Magnetic Core”, *IV Spanish-Portuguese Conference on Controlled Drug Delivery*, Vitoria-Gasteiz.
 -) Arnold, K., Hermann, A., Gawrisch, K., Pratsch, L. (1988), En: “Molecular Mechanisms of Membrane Fusion”, S. Ohki, D. Doyle, T. D. Flanagan, S. W. Hui, Mayhew, Eds., Plenum Press, New York, p. 255.
 -) Arnold, K., Zschoernig, O., Barthel, D., Harold, W. (1990), *Biochim. Biophys. Acta* **1022**, 303. Ohki, D. Doyle, T. D. Flanagan, S. W. Hui, Mayhew, Eds., Plenum Press, New York, p. 255.
 -) Bäumlér, H., Donath, E. (1987). *Studia Biophys.* **120**, 113.
 -) Chaudhury, R. J. (1991), “Fundamentals of Adhesion”, Ed. L. H. Lee, Plenum Press, New York.
 -) Chirife, J., Fontan, C. B. (1980), *J. Food Sci.* **12**, 65.
 -) de Boer, J. H. (1936), *Trans. Faraday Soc.* **32**, 21.
 -) Derjaguin, B. V. (1954), *Disc Faraday Soc.* **18**, 85.
 -) Derjaguin, B., Landau, L. (1941), *Acta Physicochim. URSS* **14**, 633.
 -) Evans, E., Needham, D. (1988), En: “Molecular Mechanisms of Membrane Fusion”, S. Ohki, D. Doyle, T. D. Flanagan, S. W. Hui, Mayhew, Eds., Plenum Press, New York, p. 83.
 -) Fowkes, F. M. (1962), *J. Phys. Chem.* **66**, 382.
 -) Fowkes, F. M. (1963), *J. Phys. Chem.* **67**, 2538.
 -) Fowkes, F. M. (1964), *J. Phys. Chem.* **56**, 40.
 -) Fowkes, F. M. (1967), En “Surfaces and Interfaces”, Ed. J. J. Burke, Syracuse University
-

Press, New York, 199.

-) Fowkes, F. M. (1983), “Physicochemical Aspects of Polymers Surfaces”, Vol. 2, Ed. K. L. Mittal, Plenum Press, New York.
 -) Fowkes, F. M., Riddle, F. L., Pastore, W. E., Weber, A. (1990), *Colloids and Surfaces* **43**, 367.
 -) Franks, F. (1975), “Water”, Vol. 4, Ed. F. Franks, Plenum Press, New York.
 -) Gallardo, V., Arias, J. L., Gómez-Lopera, S. A., Delgado, A. V. (2001), “Recubrimiento Superficial y Adsorción de Fármacos en Partículas Coloidales con Núcleo Magnético y Recubrimiento Polimérico”, *V Congreso de la SEFIG (Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica)*, Valencia.
 -) Gawrisch, K (1986), *Tesis Doctoral*, Leipzig University, Alemania.
 -) Girifalco, L. A., Good, R. J. (1957a), *J. Phys. Chem.* **61**, 904.
 -) Girifalco, L. A., Good, R. J. (1957b), *J. Phys. Chem.* **62**, 304.
 -) Gómez-Lopera, S. A., Plaza, R. C., Delgado, A. V. (2001), “Synthesis and Characterization of Spherical Magnetite/Biodegradable Polymer Composite Particles”, *J. Colloid Interface Sci.* **240**, 40.
 -) Good, R. J. (1967), “Wetting”, Symposium Bristol, England, SCI Monograph, N° 25, Bristol.
 -) Good, R. J. (1993), “Contact Angle, Wettability and Adhesion”, Ed. K. L. Mittal, VSP, Utrecht.
 -) Good, R. J., Girifalco, L. A. (1960), *J. Phys. Chem.* **64**, 561.
 -) Good, R. J., Stromberg, R. R. (1979), “Surface and Colloid Science”, Vol. 11, Ed. E. Matijevic, Plenum Press, New York.
 -) Hamaker, H. C. (1936), *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **55**, 1015.
 -) Hamaker, H. C. (1937a), *Physica* **4**, 1058.
 -) Hamaker, H. C. (1937b), *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **56**, 3.
 -) Hamaker, H. C. (1937c), *Ibid* **56**, 727.
 -) Israelachvili, J. (1991), “Intermolecular & Surface Forces”, Academic Press, London.
 -) Janczuk, B., Chibowski, E., Bialopiotrowicz, T., González-Caballero, F. (1989), *Colloids and Surfaces* **35**, 41.
 -) Malcolm, G. N., Rowlinson, J. S. (1957), *Trans. Faraday Soc.* **53**, 921.
 -) Michel, B. E., Kaufman, M. R. (1973), *Plant Physiol.* **51**, 814.
-

-
-) Mittal, K. L. (1993), “Contact Angle, Wettability and Adhesion”, VSP, Utrecht.
 -) Napper, D. H. (1983), “Polymeric Stabilization of Colloidal Dispersions”, Academic Press, New York.
 -) Neumann, A. W., Absolom, D. R., Francis, D. W., Zingg, W., van Oss, C. J. (1982a), *Cell Biophys.* **4**, 285.
 -) Neumann, A., Good, R. J. (1972), *J. Colloid Interface Sci.* **38**, 341.
 -) Neumann, A. W., Omenyi, S. N., van Oss, C. J. (1979), *Colloid Polymer Sci.* **257**, 413.
 -) Neumann, A. W., Omenyi, S. N., van Oss, C. J. (1982b), *J. Phys. Chem.* **86**, 1267.
 -) Norrish, R. S. (1966), *J. Food Technol.* **1**, 25.
 -) Omenyi, S. N., Neumann, A. W., Martin, W. W., Lespinard, G. M., Smith, R. P. (1981), *J. App. Phys.* **52**, 796.
 -) Omenyi, S. N., Snyder, R. S., van Oss, C. J., Absolom, D. R., Neumann, A. W. (1981), *J. Colloid Interface Sci.* **81**, 402.
 -) Ottewill, R. H., Walker, T. (1986), *Koll. Z., Z. Polymere* **227**, 108.
 -) Parsegian, V. A., Rand, R. P., Fuller, N. L., Rau, D. C. (1986), *Meth. Enzymology* **127**, 400.
 -) Plaza, R. C., de Vicente, J., Gómez-Lopera, S., Delgado, A. V. (2001), “Stability of Dispersions of Colloidal Nickel Ferrite Spheres”, *J. Colloid Interface Sci.* **242**, 306.
 -) Rogers, J. A., Tam, T. (1977), *Can. J. Pharm. Sci.* **12**, 65.
 -) van Oss, C. J. (1985), *J. Dispersion Sci. Tech.* **6**, 139.
 -) van Oss, C. J. (1988), *J. Dispersion Sci. Technol.* **9**, 561.
 -) van Oss, C. J. (1989), *Cell Biophys.* **14**, 1.
 -) van Oss, C. J. (1994), “Interfacial Forces in Aqueous Media”, Marcel Dekker, Inc., New York.
 -) van Oss, C. J., Absolom, D. R., Neumann, A. W. (1979), *Separ. Sci. Tech.* **14**, 365.
 -) van Oss, C. J., Absolom, D. R., Neumann, A. W. (1983), *Ann. NY Acad. Sci.* **416**, 332.
 -) van Oss, C. J., Arnold, K., Coakley, W. T. (1990), *Cell. Biophys.* **17**, 1.
 -) van Oss, C. J., Chaudhury, M. K., Good, R. J. (1987a), *Adv. Colloid Interface Sci.* **28**, 35.
 -) van Oss, C. J., Chaudhury, M. K., Good, R. J. (1988a), En: “Molecular Mechanisms of Membrane Fusion”, S. Ohki, D. Doyle, T. D. Flanagan, S. W. Hui, Mayhew, Eds., Plenum Press, New York, p. 113.
 -) van Oss, C. J., Chaudhury, M. K., Good, R. J. (1988b), *Chem. Rev.* **88**, 927.
-

-) van Oss, C. J., Chaudhury, M. K., Good, R. J. (1989), *Separ. Sci. Tech.* **24**, 15.
 -) van Oss, C. J., Good, R. J. (1988), *J. Protein Chem.* **7**, 179.
 -) van Oss, C. J., Good, R. J. (1989), *J. Macromolec. Sci. Chem.* **A26**, 1183.
 -) van Oss, C. J., Good, R. J., Chaudhury, M. K. (1986a), *J. Colloid Interface Sci.* **111**, 378.
 -) van Oss, C. J., Good, R. J., Chaudhury, M. K. (1986b), *J. Protein Chem.* **5**, 385.
 -) van Oss, C. J., Good, R. J., Chaudhury, M. K. (1987b), *Sep. Sci. Technol.* **22**, 1.
 -) van Oss, C. J., Omenyi, S. N., Neumann, A. W. (1979), *Colloid Polymer Sci.* **257**, 737.
 -) Verwey, E. J. W. y Overbeek, J. Th. G. (1948), "Theory of stability of lyophobic colloids", Elsevier, Amsterdam.
 -) Visser, J. (1972), *Advan. Colloid Interface Sci.* **3**, 331.
-

CAPÍTULO 7

ESTABILIDAD DE LAS SUSPENSIONES

7. ESTABILIDAD DE LAS SUSPENSIONES.

7.1. Generalidades.

En los capítulos anteriores de la Memoria, hemos realizado una caracterización físico-química, electrocinética y termodinámica suficientemente completa, para nuestros objetivos, de los sistemas coloidales magnetita, PLA y magnetita/PLA. El estudio siempre se ha presentado en forma de comparación de los resultados experimentales para el material compuesto magnetita/PLA con los valores extremos correspondientes a los otros dos materiales. Siguiendo en esta tónica, en el presente capítulo estudiaremos la energía potencial de interacción entre las partículas coloidales cuando se encuentran formando una suspensión acuosa. Se trata de una de las propiedades más importantes de los sistemas coloidales, ya que es posible “destruir” una suspensión, alterando las condiciones del sistema, de modo que se produzca la coagulación de la misma, como resultado de modificaciones en las contribuciones atractivas y/o repulsivas a la energía de interacción entre las partículas de la fase dispersa. Por otro lado, las suspensiones son, de entre las distintas formas en que los productos farmacéuticos se pueden preparar para su administración, las que mayor dificultad presentan en cuanto al control de su estabilidad. Por ejemplo, sólo hay que compararlas con otras formas homogéneas, como las disoluciones de fármacos y los productos sólidos (tales como las cápsulas y las tabletas). En el primer caso, puesto que son sistemas en equilibrio termodinámico, sólo será necesario controlar la composición química. En el segundo, aunque no están en equilibrio termodinámico, la ausencia de ambiente acuoso les confiere gran estabilidad química. De aquí la importancia fundamental de un estudio lo más profundo posible de la estabilidad de los sistemas coloidales.

Además de la naturaleza de las fuerzas de interacción entre partículas coloidales presentes en una dispersión, hay otros factores que pueden afectar a su estabilidad. Uno de ellos está relacionado con las condiciones hidrodinámicas del sistema. Así, se habla de condiciones pericinéticas y ortocinéticas. Se tiene condiciones pericinéticas (que serán las nuestras) cuando el líquido permanece estacionario, y las colisiones entre partículas dispersas se producen como

consecuencia del movimiento browniano, de origen esencialmente térmico, y de carácter aleatorio. Se dan condiciones ortocinéticas cuando el líquido está en movimiento, de modo que se produce un gradiente de velocidades entre las partículas en el seno de la dispersión que puede favorecer la colisión entre las mismas.

Tabla 7.1: Energías de partículas en suspensión debidas a varias interacciones (Warren, 1984).

Tipo de interacción	Energía de las partículas según su tamaño (en unidades de kT)		
	0.1 μm	1 μm	10 μm
Atracción de van der Waals	10	100	1000
Repulsión electrostática	0–100	0–1000	0–10 000
Movimiento browniano	1	1	1
Energía cinética de sedimentación	10^{-13}	10^{-6}	10
Energía cinética de agitación	1	1000	10^6

Otro aspecto importante es el tamaño de las partículas en suspensión. Cuando este se encuentra dentro del intervalo 1-10 μm (tamaño no propiamente coloidal), es necesario considerar su efecto sobre las interacciones entre las mismas, particularmente por su influencia sobre el movimiento browniano, o por las consecuencias que tiene sobre las componentes hidrodinámicas, gravitatorias e inerciales que se derivan del esfuerzo cortante del fluido. En este intervalo de tamaños, si el fluido está en movimiento, las fuerzas gravitatorias e inerciales son dominantes. El movimiento del fluido puede conferir enormes energías cinéticas a las partículas, y las fuerzas mecánicas pueden causar la coagulación por superación de la barrera de energía repulsiva entre las partículas, o por el contrario, puede mantenerlas separadas favoreciendo la estabilidad de la dispersión. Sólo si el tamaño de las partículas es del orden de 0.1 μm son dominantes las energías de tipo electrostático, de van der Waals y de movimiento browniano (véase la tabla 7.1).

Las partículas coloidales que se estudian con especial interés en esta memoria (núcleos

de magnetita y partículas compuestas magnetita/PLA) no llegan a la micra de tamaño medio, por lo que se puede considerar despreciables los efectos inerciales. En cuanto a las microesferas de PLA, aunque su diámetro medio es ligeramente superior a la micra, podemos considerar que los resultados obtenidos son suficientemente representativos para este sistema (sistema no objeto directo de nuestro estudio, y que, como ya se ha mencionado anteriormente, empleamos básicamente como referencia de comparación).

Por tanto, la estabilidad de las suspensiones vendrá controlada por las interacciones netas entre pares de partículas, por lo que a continuación se describirán y cuantificarán tales interacciones, estimando su dependencia con las características del medio y de sus interfases. En primer lugar hay que describir las interacciones interfaciales, que tienen lugar independientemente de que las partículas estén cargadas o no en superficie, lo cual ya se hizo en el Capítulo 6, dedicado a la termodinámica superficial de los sistemas coloidales; a continuación se debe considerar el efecto de las dobles capas eléctricas. El conjunto de todas ellas nos permitirá calcular la energía total de interacción en función de la distancia de separación entre el par de partículas estudiado.

7.2. Interacciones entre partículas en suspensión: teoría DLVO.

Durante los últimos sesenta años las teorías sobre estabilidad coloidal han sido enunciadas principalmente en condiciones pericinetas. En concreto, la teoría DLVO (Derjaguin y Landau, 1941; Verwey y Overveek, 1948) considera la interacción entre partículas (en todos los sistemas coloidales estabilizados electrostáticamente) como resultado de la adición de la energía de repulsión electrostática (V^{EL}) (opuesta a la agregación) y la de atracción de Lifshitz-van der Waals (V^{LW}), que ya hemos discutido con gran detalle en el Capítulo 6:

$$V^{\text{T}} = V^{\text{EL}} + V^{\text{LW}} \quad [7.1]$$

La repulsión electrostática se genera por la interacción entre las dobles capas eléctricas que rodean a las partículas en el seno de la disolución acuosa. Cuando estas partículas se

aproximan, las partes difusas de sus dobles capas eléctricas se interpenetran y aparece la fuerza repulsiva. La distancia a la cual es significativamente importante aumenta con el espesor de la doble capa, κ^{-1} . La fuerza repulsiva aumenta con el potencial difuso, que habitualmente se iguala al potencial ζ (véase el capítulo 6, dedicado a las Propiedades Eléctricas Superficiales). La interacción entre partículas se supone que se realiza, bien a potencial de la doble capa constante, bien a carga de la partícula constante.

Para partículas esféricas idénticas, bajo condiciones de potencial constante, se obtiene:

$$V^{\text{EL}} = 2\pi\epsilon_r\epsilon_0 a\psi_d^2 \ln[1 + e^{-\kappa H}] \quad [7.2]$$

expresión válida para bajos potenciales y κa grande (> 10) (Verwey y Overbeek, 1948), donde a es el radio de las partículas y H la distancia de separación entre las superficies (según la línea que une sus centros). Como se ha dicho, se considerará que el potencial ψ_d es aproximadamente igual al potencial zeta, ζ (Hunter, 1981, 2001; véase también el Capítulo 6 de la presente memoria). Como vemos, se trata de una energía potencial positiva que decrece exponencialmente con la distancia.

La energía atractiva de Lifshitz-van der Waals, de interacción entre esferas idénticas, puede expresarse mediante (Gregory, 1981):

$$V^{\text{LW}} = -\frac{A}{6} \left[\frac{2a^2}{H(4a+H)} + \frac{2a^2}{(2a+H)^2} + \ln \frac{H(4a+H)}{(2a+H)^2} \right] \quad [7.3]$$

donde A es la constante de Hamaker, y depende de las propiedades de las partículas y del medio de dispersión. Su valor se sitúa en torno a $10^{-20} - 10^{-21}$ J. Esta constante se calcula a partir de las medidas de energía libre superficial. En efecto, se ha demostrado experimentalmente (Christenson y cols., 1989; van Oss y cols., 1988; Visser, 1972; Yaminski y cols., 1983; Yushchenko y cols., 1983) que las interacciones interfaciales de tipo Lifshitz-van der Waals son las responsables de la energía de interacción atractiva entre partículas coloidales, de modo que

entre esferas se cumple la relación:

$$A = 24\pi H_0^2 \gamma_{12}^{LW} \quad [7.4]$$

donde γ_{12}^{LW} es la componente Lifshitz-van der Waals de la tensión interfacial entre ambas fases, y viene dada por la ecuación $\gamma_{12}^{LW} = \left(\sqrt{\gamma_1^{LW}} - \sqrt{\gamma_2^{LW}} \right)^2$ (ec. [6.6]), donde γ_1^{LW} y γ_2^{LW} son las componentes Lifshitz-van der Waals de las energías libres superficiales de las fases 1 y 2. El parámetro H_0 se denomina distancia de separación en equilibrio entre las interfases. El valor estimado más razonable para H_0 es $1.58 \pm 0.08 \text{ \AA}$ (van Oss y cols., 1988), como se puede deducir de la aplicación de la ec. [6.6] a un gran número de sistemas, incluyendo gases, líquidos, metales y diferentes tipos de sistemas coloidales. Como se ve claramente, la energía potencial de Lifshitz-van der Waals entre dos partículas coloidales del mismo material inmersas en un fluido siempre es negativa (es decir, la fuerza es atractiva) y su magnitud disminuye aproximadamente con la segunda potencia de la separación entre las superficies de las mismas.

Si se introducen en la ecuación [7.1] las contribuciones atractivas y repulsivas dadas por las ecuaciones [7.2] y [7.3], se puede obtener la variación de la energía potencial de interacción con la distancia entre partículas esféricas idénticas inmersas en un medio líquido o un fluido cualquiera. Las representaciones gráficas de las correspondientes curvas, muestran algunas características útiles para describir la estabilidad del sistema. Esencialmente, existe un *mínimo primario* a cortas distancias de separación (el que tiene un valor de $-\infty$, para una distancia de acercamiento entre partículas igual a “cero”), y un *máximo primario* que actúa como barrera. Esta barrera debe ser superada por las partículas en su acercamiento para que estas se sitúen en el mínimo primario y coagulen irreversiblemente. La energía desarrollada en la colisión entre dos partículas es del orden de 10^{-20} J ($\sim kT$). Entonces, si la altura de la barrera de potencial es suficientemente alta (como mínimo 5 kT) las partículas no podrán superarla y la dispersión será estable. Para grandes distancias de separación existe una *atracción neta secundaria* o *mínimo secundario*, que puede llegar a ser lo bastante profundo como para causar asociación entre partículas (floculación), si estas son mayores que $\sim 1 \text{ }\mu\text{m}$. Como se muestra en la Figura 7.1, son

posibles cuatro situaciones en las curvas de energía de interacción entre partículas en función de la distancia de separación entre las mismas, que pueden causar variaciones en la estabilidad del coloide, es decir, diferentes comportamientos del sol desde el punto de vista de su estabilidad. Un primer caso corresponde a la curva (a); en este caso, la barrera de potencial tiene un valor

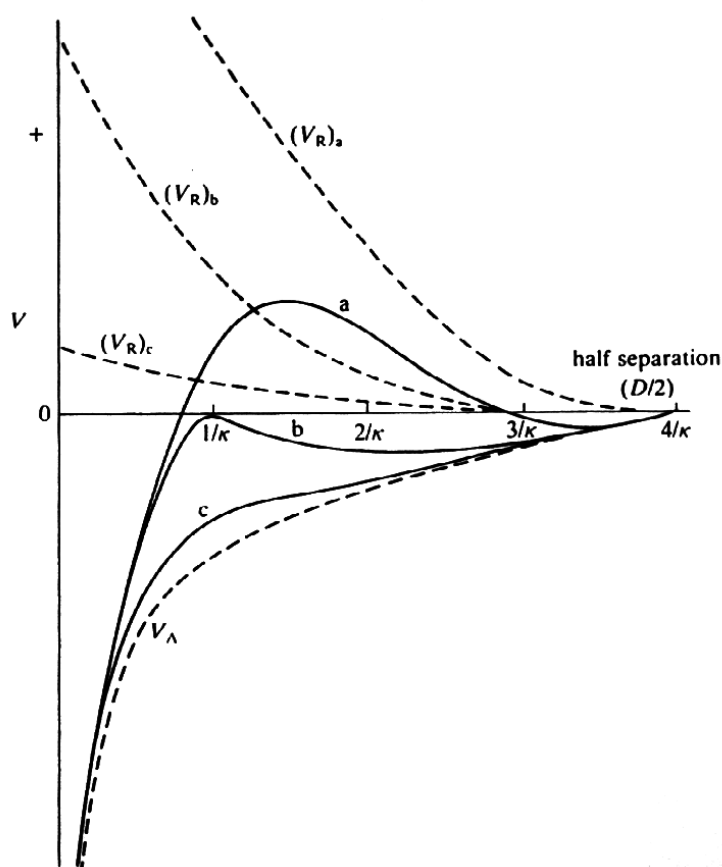


Figura 7.1: Energía potencial total de interacción entre dos partículas coloidales esféricas idénticas, en función de la semiseparación entre sus superficies. La curva (a) corresponde a un sol estable, la (b) a un sol marginalmente estable, y la (c) a un sol inestable. El caso (b) es el propio de los sistemas que se encuentran en condiciones de concentración de coagulación crítica. Las curvas $(V_R)_{a,b,c}$ están dibujadas para diferentes valores de potencial superficial, pero aproximadamente la misma concentración de electrolito (indiferente). (Hunter, 2001, p. 39).

suficientemente alto como para evitar la coagulación, por lo que el sol será *estable*, aunque en este caso es mejor decir que es *metaestable*, pues la barrera de energía potencial disminuye la velocidad de coagulación, quizás hasta un valor muy pequeño. En el caso de la curva (b), si la altura de la barrera de potencial es lo suficientemente grande, se puede evitar la coagulación en

el mínimo primario, aunque puede ocurrir una coagulación débil en el mínimo secundario, por lo que hablaremos de un sol marginalmente (in)estable. El efecto del mínimo secundario es más pronunciado para partículas grandes, y es mayor para partículas planas que para partículas esféricas. Por otro lado, tanto la altura de la barrera de potencial como la profundidad del mínimo secundario, aumentan, en valor absoluto, con el radio de la partícula, lo que sugiere que las partículas grandes quedarán atrapadas más fácilmente en el mínimo secundario. Cuando las partículas se hallan en el mínimo secundario (que no es muy profundo) están separadas por una película de líquido y pueden escapar del mismo por difusión, para producir de nuevo un sistema disperso. Otra característica destacable que poseen las partículas que se encuentran en esta situación marginalmente inestable es que pueden tener movimiento rotacional y browniano. Finalmente, la curva (c) corresponde a un caso en el que las partículas no experimentan repulsión alguna, y se situarán, en consecuencia, directamente en el mínimo primario; en estas condiciones, ocurre una *coagulación rápida* y el sistema es completamente *inestable*. La figura sugiere que la energía de atracción se convierte en infinitamente negativa para el contacto entre partículas, de modo que una vez que las partículas han entrado en contacto, no podrían separarse jamás, esto es, no podrían ser redispersadas o repeptizadas. Sin embargo, hemos de decir que, aunque la redispersión en estas condiciones es, a veces, difícil, normalmente no es imposible. A muy largas distancias, la fuerza o el potencial de Lifshitz-van der Waals siempre domina sobre la repulsión. El mínimo de largo alcance (mínimo secundario), de la curva de energía potencial total, puede ser de varios kT de profundidad para partículas coloidales grandes y, probablemente, es responsable de algunas de sus propiedades anómalas de flujo y agregación.

La fuerza entre las partículas coloidales se puede calcular a partir de la derivada con respecto a la distancia de separación, H , de la curva de la energía potencial total. Hoy día (Israelachvili, 1992) es posible medir dicha fuerza directamente por diversos métodos y explorar experimentalmente, de este modo, la adecuación de las teorías para las fuerzas de la doble capa.

Generalmente, se puede reducir la estabilidad de un sistema coloidal disminuyendo el valor del máximo de la barrera de potencial, lo cual se puede conseguir haciendo menor el

término de repulsión electrostática. En la práctica, esto se hace *aumentando la fuerza iónica de la disolución*, con lo que disminuye el espesor de la doble capa eléctrica (κ^{-1}) y se apantalla la carga superficial, o bien disminuyendo el potencial superficial, ψ_d , de las partículas.

7.3. Teoría DLVO extendida.

Cuando dos superficies o partículas se aproximan hasta unos pocos nanómetros de distancia, las teorías basadas en fuerzas monótonas atractivas (van der Waals) o repulsivas entre dobles capas eléctricas (teoría DLVO) a menudo no son capaces de explicar las observaciones sobre la estabilidad coloidal. Así, por ejemplo, no se puede explicar el hinchamiento espontáneo de arcillas secas (van Olphen, 1977) o de multicapas de fosfolípidos (LeNeveu y cols., 1977) en agua. Tampoco se explica por qué las dispersiones de sílice no coagulan en el punto isoelectrico en el seno de disoluciones salinas concentradas (Allen y Matijevic, 1969), o la coagulación en disoluciones de electrolitos de partículas (esféricas, monodispersas) de látex anfóteros altamente cargados (Healy y cols., 1978). Igualmente contradictorio con la teoría DLVO, es el hecho de que se pueda evitar la fusión entre burbujas por adición de electrolitos (Melville y Matijevic, 1978). Se han dado numerosas observaciones de esta naturaleza durante los últimos años (Israelachvili, 1992; Laskowski y Pugh, 1992; Pashley, 1992). Se puede concluir que algunas de las expresiones, monótonas y continuas, utilizadas para las fuerzas DLVO no son correctas para pequeñas distancias de separación, o bien existen otras fuerzas no-DLVO que han de tenerse en cuenta. Entre estas se incluyen las fuerzas de interacción ácido-base de Lewis (AB).

Para el potencial AB, se admite una ley empírica exponencial, según la ecuación (van Oss y cols., 1990):

$$V^S = V_0^S e^{-\frac{H}{\lambda}} \quad [7.5]$$

donde el parámetro λ es la llamada distancia de correlación de las moléculas de agua. Si estas no están enlazadas entre sí por enlaces de hidrógeno, el valor teórico de λ es de aproximadamente

2 Å (Chan y cols., 1979), pero si se admite que, alrededor del 10% de las moléculas de agua participan en enlaces de hidrógeno, es más razonable considerar $\lambda \cong 1$ Å (van Oss y cols., 1990). V_0^S depende del grado de hidratación de la superficie; varía entre 3 y 30 mJ/m², estando sus valores más altos asociados con los más bajos de λ . Es positivo para fuerzas de hidratación repulsivas (superficies hidrófilas) y negativo para fuerzas atractivas entre superficies (superficies hidrófobas).

Dado que las fuerzas no-DLVO tienen un carácter interfacial, de acuerdo con el modelo termodinámico de van Oss y cols. (Skavarla y Kmet, 1991; van Oss y cols., 1990), deben estar relacionadas con la componente polar (ácido-base de Lewis) de la tensión interfacial entre los dos materiales en contacto (γ_{12}^{AB} , ec. [6.19b]). Esta magnitud se puede determinar experimentalmente, según se describió en el capítulo anterior. La energía potencial de interacción ácido-base se puede escribir como:

$$V^{AB} = -2\gamma_{12}^{AB} \pi a \lambda e^{\frac{H_0 - H}{\lambda}} \quad [7.6]$$

donde el factor

$$\Delta G_{121}^{AB}(H_0) \equiv -2\gamma_{12}^{AB} \quad [7.7]$$

mide la intensidad de la interacción ácido-base a la distancia de equilibrio H_0 entre partículas de material 1 inmersas en un material (líquido) 2. Cuanto más alto sea su valor (para $\Delta G_{121}^{AB}(H_0) > 0$) más intensa será la repulsión (véase el Capítulo 6).

En conclusión, la energía potencial total de interacción entre partículas vendrá dada por la suma, a cada distancia H , de tres términos: uno electrostático, otro van der Waals y otro ácido-base. Los dos primeros constituyen, como se ha dicho, el modelo clásico DLVO, y el tercero se considera la aportación de la teoría extendida. Por tanto, la energía potencial total de interacción entre las partículas, según la teoría DLVO extendida, viene dada por la expresión:

$$V_{DLVO-E}(H) = V_{DLVO} + V^{AB}(H) = V^{EL}(H) + V^{LW}(H) + V^{AB}(H) \quad [7.8]$$

7.4. El potencial de interacción magnética.

El potencial de interacción entre partículas coloidales idénticas inmersas en un fluido que viene dado por la expresión [7.8] será el que habrá que utilizar en el caso del coloide PLA. Sin embargo, para los coloides de magnetita y magnetita/PLA, todavía será necesario introducir un término más, ya que sus partículas presentan una propiedad añadida, la de ser materiales ferrimagnéticos, tal y como demostramos en el Capítulo 4. El término nuevo es el de interacción magnética. Aunque los materiales ferrimagnéticos no suelen presentar magnetización espontánea si previamente no se les ha sometido a la acción de un campo magnético, sí que se producirá cierta magnetización cuando exista un campo magnético externo. El efecto sobre la estabilidad del sistema de la interacción magnética entre las partículas cuando están sometidas a la acción de un campo magnético externo resultará ser de gran interés, pues, como veremos más adelante, aparece un comportamiento especial, a saber, una estabilización parcial de los coloides magnetita y magnetita/PLA, comportamiento que en un principio pudiera parecer extraño.

La energía potencial de interacción magnética entre dos partículas magnéticas, $V^M(H)$, supuesto que los dipolos magnéticos asociados a las partículas en interacción están alineados con el campo magnético externo, viene dada por la expresión (Rosensweig, 1985):

$$V^M(H) = -\frac{8\pi\mu_0 M^2 a^3}{9\left(\frac{H}{a} + 2\right)^3} \quad [7.9]$$

donde μ_0 es la permeabilidad magnética del vacío y M la magnetización de las partículas en el seno del campo magnético aplicado (a la temperatura de trabajo).

Entonces, el potencial total de interacción entre partículas vendrá dado por

$$V^{TOT} = V_{DLVO-E} + V^M = V^{EL} + V^{LW} + V^{AB} + V^M \quad [7.10]$$

y la fuerza total de interacción entre las partículas será

$$F^{TOT}(H) = -\frac{d}{dH} \left(V^{EL}(H) + V^{LW}(H) + V^{AB}(H) + V^M(H) \right) \quad [7.11]$$

7.5. Metodología experimental.

La información acerca de la estabilidad de los diferentes coloides se obtuvo a partir de mediciones de la variación en el tiempo de la absorbancia óptica de las distintas suspensiones. La determinación de la variación de la turbidez con el tiempo, se llevó a cabo con los espectrofotómetros Spectronic 0601 Milton Roy UV-VIS (USA) y Dinko UV-VIS 8500 Double-Beam (Dinko Instruments, Barcelona, España). La absorbancia óptica se registró, en el caso del PLA, a intervalos de 0.5, 1 y 2 s en las determinaciones del estudio de formación de agregados, y a intervalos de 60 y 120 s en las determinaciones de hasta 12 000 s; en el caso de la magnetita a intervalos de 10 s; y en el de las partículas compuestas a intervalos de 5 y 10 s. Se analizaron suspensiones que contenían concentraciones de sólidos comprendidas entre 0.025-0.1% p/v (0.25-1 g/l) de sólidos y diferentes concentraciones de NaCl y KNO₃, y valores de pH. El efecto de un campo magnético externo sobre la estabilidad de las suspensiones se estudió colocando la cubeta del espectrofotómetro en el centro de un par de carretes de Helmholtz (Phywe, Alemania). El campo magnético en el interior de la cubeta era vertical y su intensidad se midió con una sonda de efecto Hall y un teslámetro Phywe. No se encontraron variaciones mayores del 10% en el volumen de la muestra.

En esencia, se realizaron dos tipos diferentes de ensayo: por un lado, estudiamos la formación de agregados en las primeras etapas de la sedimentación de las suspensiones en presencia de diversas concentraciones de una determinada sal (sólo con el coloide PLA); por otro lado, analizamos la sedimentación completa de las diversas suspensiones de interés, magnetita, magnetita/PLA y PLA, las dos primeras en ausencia y presencia de un campo magnético externo. En todos los experimentos se termostataron previamente las suspensiones a 25°C. La longitud

de onda empleada fue de 550 nm, después de comprobar que para esta longitud de onda se obtenían valores de absorbancia suficientemente elevados como para comparar y discutir los resultados en los tres coloides de interés. El camino óptico de las cubetas utilizadas fue de 1 cm y en todos los casos se emplearon 3 cm³ de suspensión. Siempre se tuvo un especial cuidado en redispersar las suspensiones en un baño de ultrasonidos, durante un tiempo suficientemente largo, antes de verter la cantidad deseada de las mismas en la célula.

Tabla 7.2: Concentraciones iniciales de disolución salina inyectada y concentraciones finales de las suspensiones después de la inyección, en los experimentos de formación de agregados en PLA.

$C_{\text{inicial}} \text{ (M)}$	$C_{\text{final}} \text{ (M)}$
1	4.8×10^{-2}
1.05	5×10^{-2}
3	1.4×10^{-1}
4.2	2×10^{-1}

Para los experimentos de formación de agregados en suspensiones de PLA, utilizamos dos sales diferentes, cloruro sódico y nitrato potásico. La técnica empleada fue la siguiente: se preparó una suspensión madre de PLA en agua ultrapura, se redispersó según se ha comentado más arriba, se vertió la cantidad apropiada en la cubeta y a continuación se inyectó rápidamente con una microjeringa 0.15 ml de la disolución salina de concentración adecuada para conseguir la concentración final deseada, según indicamos en la Tabla 7.2. La concentración de las suspensiones de PLA para los experimentos de formación de agregados fue de 16–24 mg de PLA en 40 ml de suspensión (0.04–0.06 % p/v).

Cuando, a la hora de interpretar las curvas absorbancia-tiempo, se analizan las causas del aumento o disminución de los valores de la absorbancia de las suspensiones medidos en el espectrofotómetro, es fundamental considerar la superposición de dos fenómenos o efectos que siempre están presentes simultáneamente:

1) *Formación de agregados de partículas*: para los materiales y tamaños empleados, el cálculo de la sección eficaz de extinción de un agregado de dos partículas demuestra que esta magnitud toma mayores valores que los correspondientes a esas dos mismas partículas separadas (Fuller, 1994; Mackowski, 1994; Plaza y cols., 2002). Eso significa que la agregación de nuestras suspensiones debe dar lugar a un aumento de la absorbancia medida en el espectrofotómetro. El citado fenómeno tiene un peso mayor en las primeras etapas de este tipo de experimentos, es decir, predomina sobre la sedimentación pura en los momentos iniciales de la decantación libre de la suspensión.

2) *Sedimentación de las partículas*: al contrario que el efecto anterior, en este caso se producirá una *disminución* de la absorbancia de la suspensión, a causa de la disminución del número total de partículas que hay en el volumen de la dispersión por la acción directa de la gravedad. En otras palabras, a medida que las partículas van sedimentando, la suspensión va quedando cada vez más diluida, y, consecuentemente, disminuye su absorbancia.

Puesto que, como hemos comentado anteriormente, ambos efectos siempre están presentes, lo que hay que discutir es el resultado de la combinación o superposición de los mismos. En este sentido diremos que cuando el tamaño de los agregados formados es suficientemente grande, la sedimentación de las partículas se producirá a mayor velocidad que cuando las partículas están bien dispersadas, por lo que la absorbancia disminuirá más rápidamente. Este será el efecto que realmente gobernará el comportamiento de la variación de la absorbancia con el tiempo, que se suele medir experimentalmente. A partir de lo dicho queda claro que la interpretación de las citadas curvas, que son las que nosotros hemos medido y presentaremos a continuación, no es sencilla, pues no se dispone de un método cuantitativo que permita afirmar en todo momento en qué grado es uno u otro efecto el que se manifiesta, salvo, claro está, en el límite trivial de la sedimentación completa o momentos próximos a la misma.

7.6. Estabilidad de suspensiones de polímero y de magnetita.

7.6.1. Curvas absorbancia-tiempo de suspensiones de PLA.

Turbidez frente a concentración

En la Figura 7.2 presentamos la turbidez inicial de una suspensión de PLA en función de su concentración, así como la recta de regresión lineal, $\tau = A + B \cdot C$. La longitud de onda fue de 550 nm.

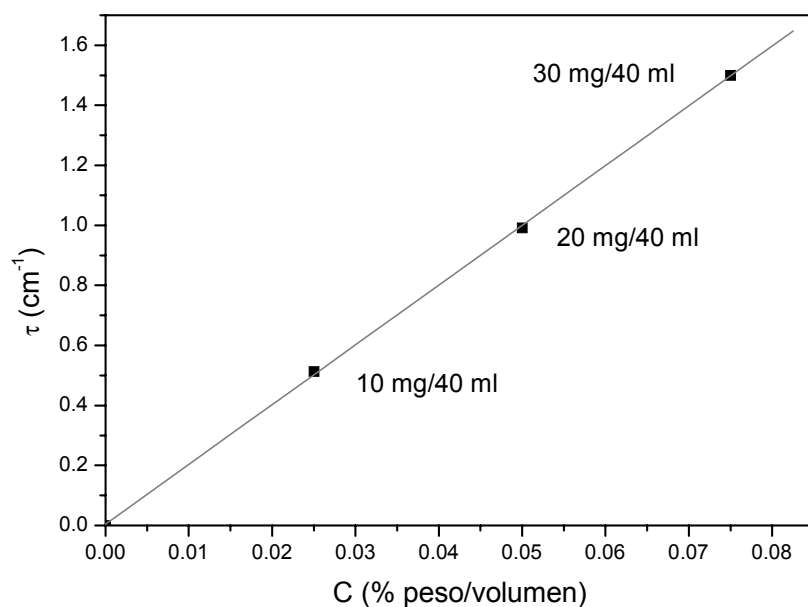


Figura 7.2: Turbidez de una suspensión de PLA en función de su concentración, y recta de ajuste lineal.

La linealidad observada ($r = 0.999$) indica que no hay dispersión múltiple para ninguna concentración del intervalo estudiado, luego las suspensiones con estas concentraciones están suficientemente diluidas como para que sea válido aplicar las teorías desarrolladas anteriormente, en particular la DLVO.

A partir de la recta de ajuste de la Figura 7.2 se puede obtener la concentración de una

suspensión si se mide la absorbancia inicial de la misma; en su caso, cuando se dispone de curvas experimentales de absorbancia, se puede calcular la concentración de la suspensión medida a partir de la recta de calibración anterior. Esto resultó de utilidad en la fabricación de la suspensión madre de PLA para los ensayos del siguiente epígrafe, ya que con este material es muy complicado conseguir suspensiones con la misma concentración utilizando pocos miligramos de sustancia.

Formación de agregados

Como ya hemos comentado, el método de medición seguido se basa en el modo en que la turbidez de la suspensión varía al aumentar el tamaño medio de partícula por la formación de agregados, y/o al disminuir la concentración de partículas por sedimentación de los mismos.

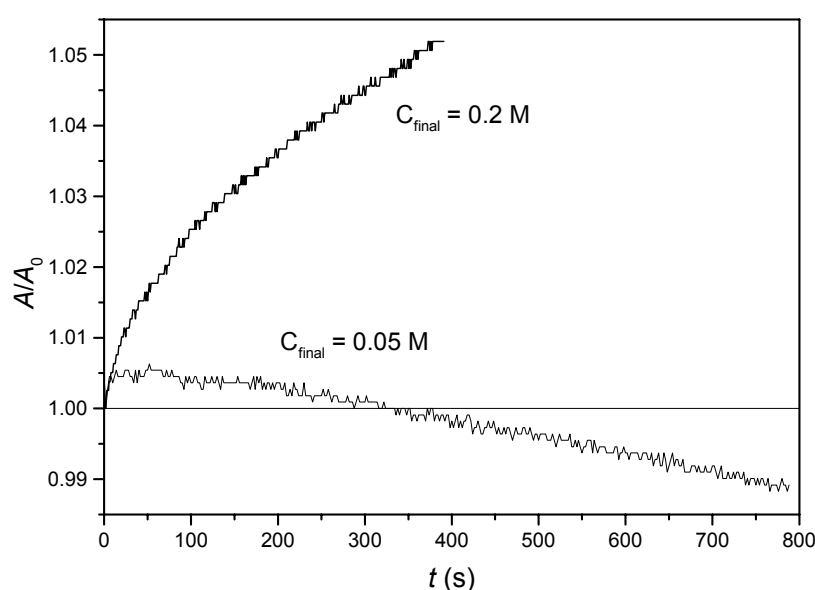


Figura 7.3: Evolución temporal de la absorbancia óptica A , con relación a su valor inicial ($t = 0$), A_0 , de 3 ml de una suspensión acuosa de PLA (0.06% p/v) después de añadir disoluciones de KNO_3 hasta las concentraciones finales indicadas, a pH natural.

En las Figuras 7.3 y 7.4 mostramos, respectivamente, las curvas experimentales normalizadas con el valor inicial, A_0 , de evolución temporal de la absorbancia al añadir 0.15 ml de disolución, en las diferentes concentraciones indicadas en la Tabla 7.2, de las sales KNO_3 y NaCl , a suspensiones acuosas de PLA en concentraciones de partículas próximas a 0.06%

peso/volumen (12 mg/20 ml). Aunque el efecto es muy débil, se puede distinguir claramente cómo la pendiente inicial de las curvas, es decir, la pendiente de las mismas pocos segundos después de comenzado el proceso de agregación, varía en mayor cuantía cuanto mayor sea la concentración de electrolito añadido, hecho indicativo de la existencia de diferentes velocidades o cinéticas de formación de agregados, y confirmándose en este experimento la sensibilidad de los sólidos de PLA a la fuerza iónica del medio. Esto se ve claramente en la Tabla 7.3, en la cual aparecen las pendientes de las curvas calculadas para los 50 primeros segundos de experimentación.

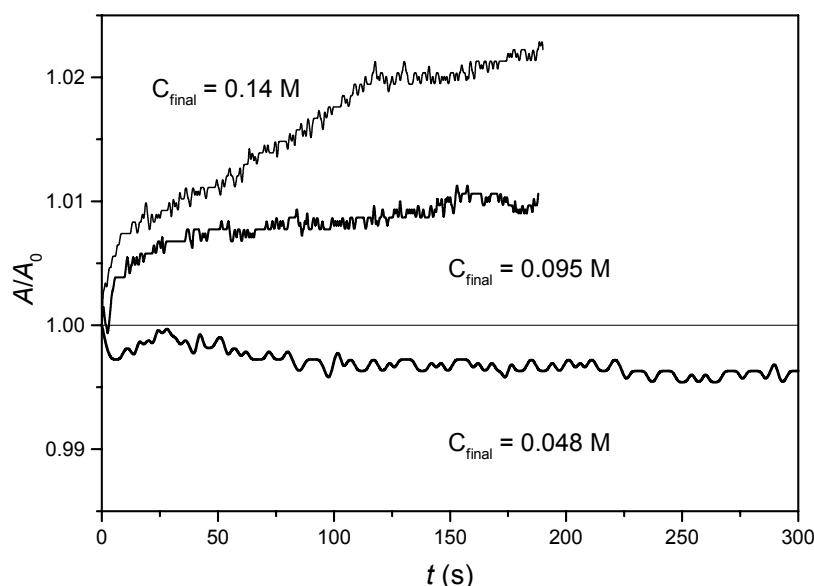


Figura 7.4: Evolución temporal de la absorbancia óptica A , con relación a su valor inicial ($t = 0$), A_0 , de 3 ml de una suspensión acuosa de PLA (0.06% p/v) después de añadir 0.15 ml de disoluciones de NaCl hasta las concentraciones finales indicadas, a pH natural.

En la Figura 7.4 también se puede observar claramente cómo existen diversas cinéticas (velocidades de variación de A/A_0) de formación de agregados correspondientes a las distintas concentraciones de las disoluciones salinas inyectadas a la suspensión acuosa de PLA. Los valores de las absorbancias para $t = 0$, A_0 , estuvieron comprendidos entre 0.9 y 1.2, de modo que, a partir de la recta de regresión de la Figura 7.2, se obtiene que la concentración de la suspensión acuosa inicial de PLA fue de aproximadamente 25 mg/40 ml, es decir, $\sim 0.6\%$ p/v.

Al igual que con las curvas de la Figura 7.3, también hemos calculado las pendientes para

los primeros 50 segundos de las correspondientes a la Figura 7.4, y las hemos incluido en la Tabla 7.3.

Tabla 7.3: Pendientes iniciales de las curvas de las Figuras 7.3 y 7.4 ($[d(A/A_0)/dt]_{t=0}$), calculadas como ajustes lineales de los datos de los primeros 50 s.

Sal	C_{final} (M)	$s = [d(A/A_0)/dt]_{t=0} (10^{-4} s^{-1})$
KNO ₃	0.05	0.33 ± 0.14
	0.2	3.06 ± 0.10
NaCl	0.048	0.12 ± 0.12
	0.095	1.22 ± 0.07
	0.14	1.54 ± 0.27

Curvas A-t a diversas concentraciones

Iniciamos, a continuación, un estudio sistemático de la estabilidad de las suspensiones de polímero en función de la fuerza de iónica del medio de suspensión. Se usaron, en este caso, concentraciones moderadas de KNO₃, entre 10^{-5} y 10^{-2} M. Como muestra la Figura 7.5, la absorbancia disminuye siempre con el tiempo; la concentración de electrolito no es suficiente como para provocar la floculación rápida de la suspensión, y nuestras observaciones corresponden a un sistema que sedimenta, si bien lo hace a distinto ritmo para diferentes fuerzas iónicas. Las gráficas insertadas muestran que, para tiempos cortos, la absorbancia varía de modo muy aproximadamente lineal con el tiempo, y las pendientes de las rectas obtenidas son diferentes para los distintos medios de suspensión utilizados. Pero esta no es la única magnitud sensible a las variaciones de la concentración de iones en la suspensión: la forma general de las curvas es también diferente.

Para cuantificar este último efecto, hemos ajustado a dicha forma una ley sigmoideal del tipo:

$$\frac{A}{A_0} = \frac{C_1 - C_2}{1 + e^{\frac{t-T_c}{\tau}}} + C_2 \quad [7.12]$$

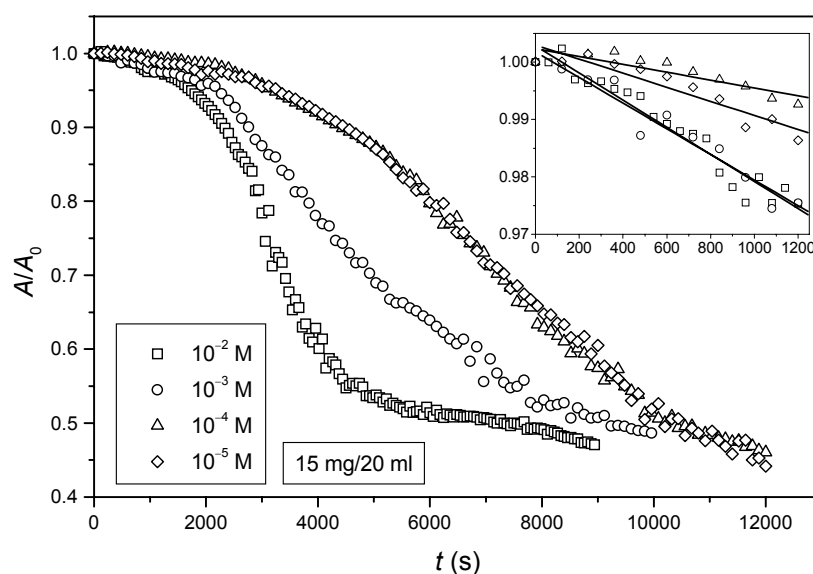


Figura 7.5: Dependencia temporal de la absorbancia óptica A , con relación a su valor inicial ($t = 0$), A_0 , de suspensiones de PLA en diversas concentraciones de KNO_3 a pH natural. En la gráfica interior se muestra un detalle de los primeros 1200 s de cada una de las curvas junto con sus respectivas regresiones lineales.

y el efecto de la concentración se ha estudiado para las pendientes iniciales $P = [d(A/A_0)/dt]_{t=0}$, el tiempo característico T_C (una medida del tiempo necesario para que A/A_0 sufra una reducción del 50%) y el tiempo τ (que indica cómo de abrupto o escarpado es el decrecimiento de la absorbancia, ya que un τ más pequeño corresponde a una caída más abrupta de A/A_0). Las Figs. 7.6 y 7.7 muestran los resultados. Como se puede apreciar, las pendientes, siempre negativas, toman su máximo valor absoluto para las concentraciones más elevadas de KNO_3 : la agregación debe ser en este caso suficientemente rápida, originando grandes agregados que sedimentan de modo comparativamente rápido. A bajas concentraciones de electrolito, los valores de $|P|$ son menores, y, lo que es más importante, tienden a disminuir al aumentar la concentración desde 10^{-5} hasta 10^{-4} M. Este hecho se explica fácilmente admitiendo que la formación del agregado favorece -al menos en los primeros estadios del proceso- un aumento de la absorbancia óptica. Es de suponer que los agregados formados no son suficientemente grandes como para que su rápida sedimentación compense el aumento de A . Para las concentraciones más elevadas esto no es así: el volumen de los flóculos les hace sedimentar rápidamente y enmascara el aumento de

absorbancia.

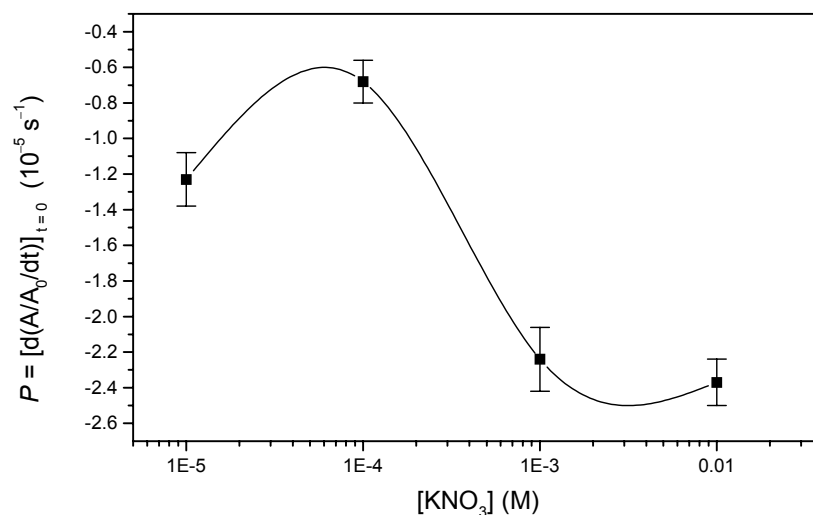


Figura 7.6: Pendientes iniciales (1200 primeros segundos) de las curvas de absorbancia relativa de la Figura 7.5 para diferentes concentraciones de KNO₃ y pH natural.

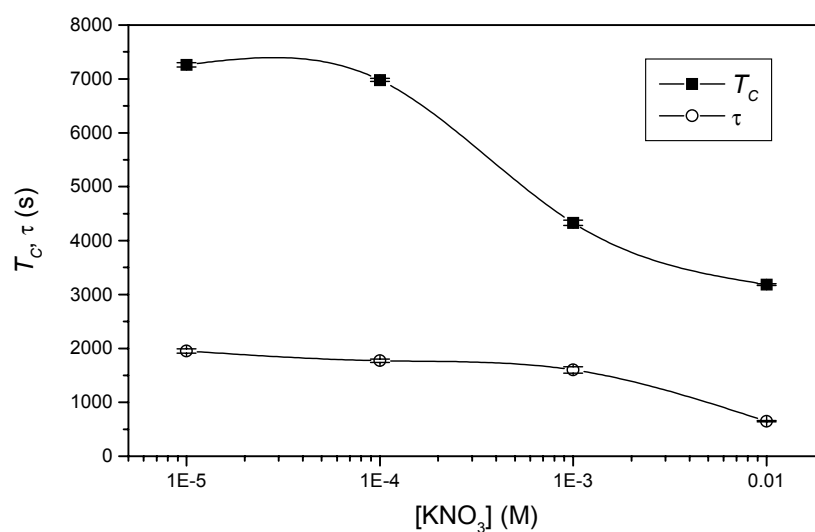


Figura 7.7: Tiempos característicos T_c y τ (véase la ec. [7.12]) de las curvas de la Figura 7.5, en función de la concentración de KNO₃ y pH natural.

Por lo que se refiere al comportamiento de los tiempos característicos, la Figura 7.7 muestra que ambos tienden a disminuir con la concentración de KNO₃. Las suspensiones empiezan a sedimentar antes (T_c disminuye) y lo hacen más rápidamente (τ disminuye) al aumentar la fuerza iónica. Ambos parámetros constituyen una clara evidencia de la inestabilidad

inducida en las suspensiones de PLA por el aumento de la concentración de iones en el medio.

7.6.2. Curvas absorbancia-tiempo de suspensiones de magnetita.

De acuerdo con los resultados obtenidos para otros fluidos magnetorreológicos (de Vicente y cols., 2000; Plaza y cols., 2001) se espera un efecto significativo sobre la velocidad de sedimentación de las suspensiones al aplicar un campo magnético externo. No sólo se encontrará esto, sino también una intensidad tan grande en dicha interacción que se podrá hablar de formación de agregados tales que darán lugar a fuertes estructuras de partículas, tanto en los instantes iniciales como también en instantes muy avanzados del proceso de sedimentación, principal diferencia con respecto a otros coloides magnéticos.

Espectro de absorbancia

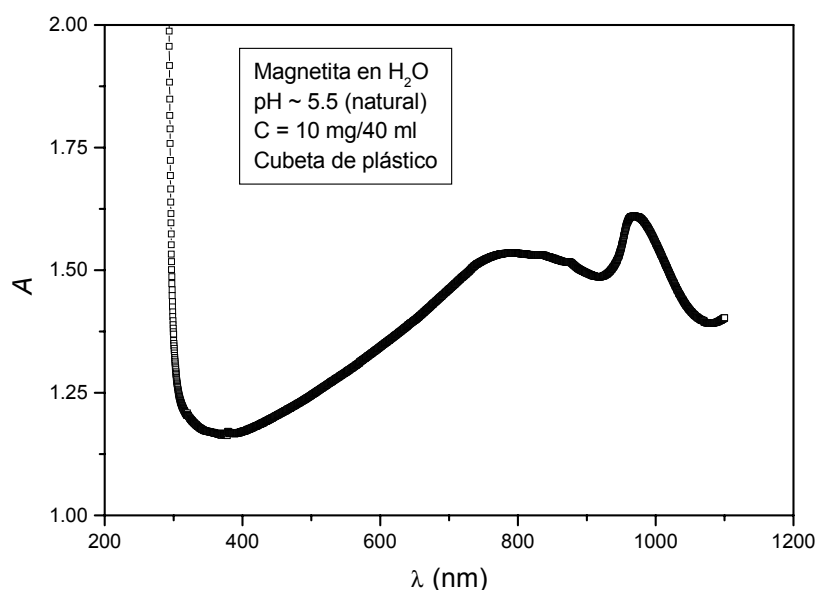


Figura 7.8: Espectro de absorción de una suspensión de magnetita en agua a pH natural (~5.5) en concentración de 10 mg/40 ml.

Para determinar la longitud de onda más conveniente a emplear en la realización de los experimentos con los núcleos magnéticos, obtuvimos el espectro de absorción (absorbancia frente

a longitud de onda) de una suspensión de magnetita en agua en concentración 0.025% en peso/volumen a pH natural (~ 5.5). Como ya comentamos antes, nuestro interés era encontrar una longitud de onda que nos permitiese realizar el estudio con los tres materiales, para asegurar de este modo la mayor uniformidad posible entre los resultados experimentales. Por esta razón, resultaría muy interesante emplear la longitud de onda de 550 nm, la misma que empleamos con el PLA. En la Figura 7.8 presentamos el espectro de absorción obtenido en el intervalo de longitudes de onda [300, 1100] nm, realizado con una cubeta de plástico y con un calibrado con respecto al aire. A la vista del espectro de este material, puesto que no hay excesivas diferencias en los valores de absorbancia, elegimos como longitud de onda de trabajo para las determinaciones de estabilidad (igual que para las partículas compuestas), la de 550 nm. En estas condiciones, pudimos utilizar cubetas de vidrio o plástico sin riesgo de interferencia en nuestras medidas.

Efecto del pH sobre la estabilidad

Como se hizo con el PLA, se puede extraer información acerca de la estabilidad coloidal de las suspensiones de ferrita a partir de los datos de variación de su absorbancia óptica con el tiempo. Comenzamos con el estudio del efecto del pH sobre la misma.

En la Figura 7.9 mostramos la variación temporal de la absorbancia relativa, A/A_0 , de suspensiones de magnetita en 1 mM KNO_3 a diversos pH. Por comparación, hemos incluido la curva correspondiente a una suspensión de magnetita en agua a pH natural (~ 5.6). En todos los casos, la concentración de partículas fue del 0.025% p/v. Como puede observarse, el pH del medio ejerce una influencia directa sobre la velocidad de sedimentación de las partículas, ya que las distintas curvas siguen tendencias completamente diferentes, es decir, aunque la tendencia global de A/A_0 es a disminuir conforme transcurre el tiempo, todas las curvas no se superponen. Este hecho es, a su vez, una manifestación del efecto del cambio de pH sobre las interacciones interfaciales entre partículas (Gómez-Lopera y cols., 2000; Plaza y cols., 2000).

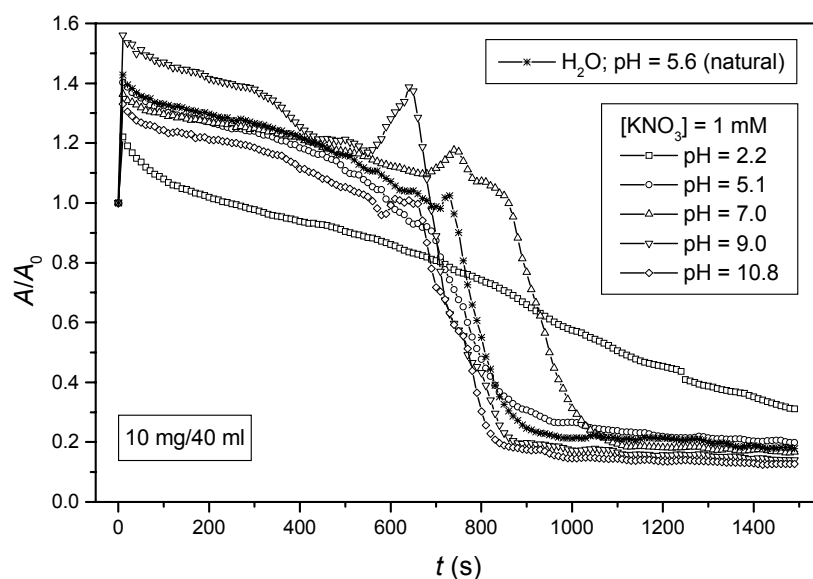


Figura 7.9: Absorbancia relativa, A/A_0 , en función del tiempo, de suspensiones de magnetita en 1 mM KNO_3 (para diferentes valores de pH) y en H_2O (a pH natural).

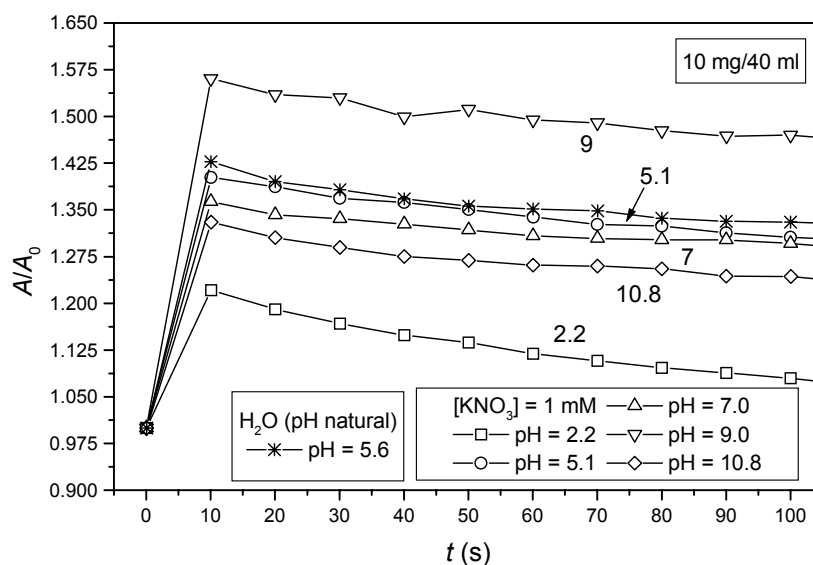


Figura 7.10: Detalle de los primeros 100 segundos de las curvas de la Figura 7.9.

Por su parte, la Figura 7.10 muestra un detalle de la anterior para los primeros 100 s; en ella cual se puede apreciar cómo en los primeros instantes de la sedimentación (primeros 10 segundos) la absorbancia de las suspensiones aumenta, indicación del predominio de la

formación de agregados o flóculos de partículas (aumenta A/A_0) sobre la sedimentación (disminuye A/A_0) en las suspensiones.

A la vista de la forma de las curvas de las Figs. 7.9 y 7.10, podemos hablar de cinco regiones diferentes: una primera zona de aumento de la absorbancia, que se produce en los primeros segundos del proceso de sedimentación; una segunda, en la cual tiene lugar una disminución, aproximadamente lineal, de la absorbancia de las suspensiones; una tercera, que en algunas curvas no está muy marcada (veremos que la presencia de un campo magnético externo, reforzará la variación de absorbancia de esta zona), en la cual se produce un aumento de la absorbancia; una cuarta zona, de disminución brusca de la absorbancia con el tiempo, hasta alcanzar una quinta zona, de estabilización final, y muy lenta disminución de la absorbancia, también de modo lineal.

Como ya hicimos con las partículas de PLA, extraeremos información cualitativa y cuantitativa acerca del comportamiento de las partículas coloidales de magnetita en suspensión, estudiando las pendientes iniciales (tanto de subida como de bajada) y las zonas de caída brusca, mediante ajustes de rectas y de funciones sigmoidales, respectivamente, a los datos experimentales. Pero, además, ahora disponemos de un efecto adicional patente, que es el aumento de absorbancia que ocurre en la tercera zona, para los instantes comprendidos en el intervalo [500, 900] segundos, efecto que es capaz de imponerse con gran fuerza al de la sedimentación, ya que la absorbancia aumenta considerablemente en algunas de las curvas.

Queremos destacar que es la primera vez que encontramos un sistema coloidal que presente este tipo de comportamiento y, que sepamos, en la literatura no hay reflejado tampoco nada así; nos estamos refiriendo, claro está, a curvas experimentales de absorbancia-tiempo que no sean siempre monótonas decrecientes, como es lo típico encontrar en estos ensayos. La magnetita parece tener un comportamiento anómalo en este sentido, y aunque su cuantificación es compleja, intentaremos dar una primera aproximación. Como hemos mencionado, tendremos la ocasión de comprobar este mismo fenómeno, pero reforzado, cuando estudiemos más adelante

la influencia de la presencia de un campo magnético externo.

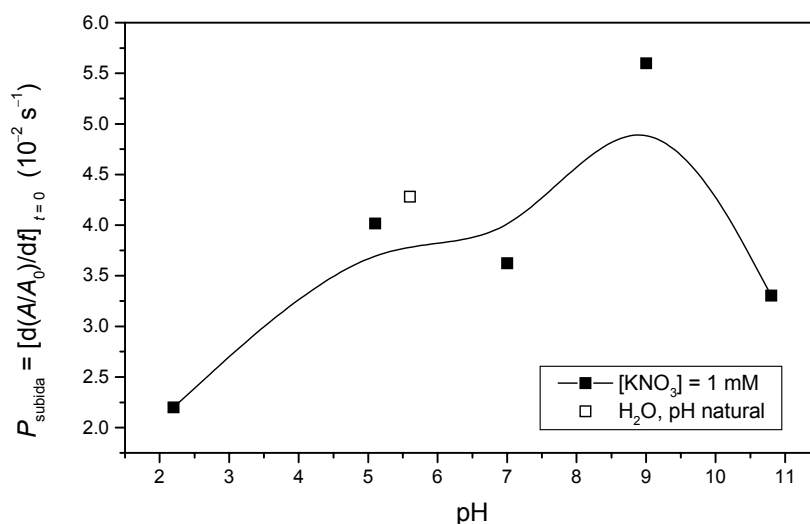


Figura 7.11: Pendientes iniciales de subida (primeros 10 s) de las curvas de absorbancia relativa, A/A_0 , de la Figura 7.9.

En las Figuras 7.11 y 7.12 mostramos las pendientes iniciales de subida (primeros 10 segundos) ($P_{\text{subida}} = [d(A/A_0)/dt]_{t=0}$) y las pendientes iniciales de bajada (para los primeros 50 s y 100 s) ($P_{\text{bajada}} = [d(A/A_0)/dt]_{t=10}$), respectivamente, de las curvas de la Figura 7.10. Como se puede apreciar en la Figura 7.11, las pendientes, siempre positivas, indican, sin ambigüedad, que durante los 10 primeros segundos de experimentación, el efecto predominante es el de formación de agregados frente a la sedimentación.

Es interesante mencionar que, de acuerdo con la Fig. 7.11, la máxima pendiente positiva en los primeros instantes del proceso de agregación no ocurre a pH 7 (valor del punto isoelectrico de la magnetita según nuestros datos de movilidad, v. Figs. 5.6 y 5.7) como cabría esperar. Recuérdese que a este valor de pH deben anularse las interacciones repulsivas electrostáticas entre partículas. A la vista de la Figura 7.11 podemos decir que las suspensiones se desestabilizan más rápidamente a pH 9; no obstante, la precisión con la que se conocen estas pendientes iniciales positivas no es alta, por lo que este resultado podría necesitar confirmación. Volveremos sobre este punto posteriormente en este apartado.

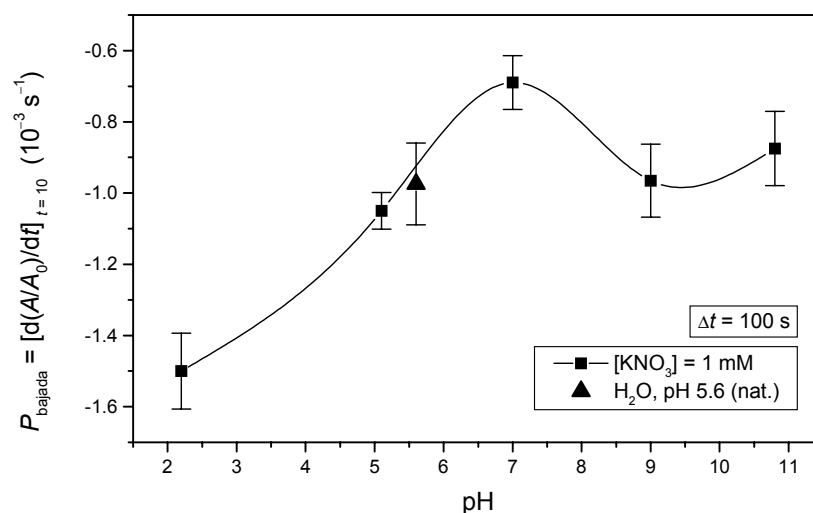


Figura 7.12: Pendientes iniciales de bajada (desde el máximo inicial, próximo a los 10 s) para los primeros 100 s, de las curvas de absorbancia relativa en función del tiempo de la Figura 7.9.

Por otro lado, como se aprecia en la Figura 7.12, las pendientes iniciales de bajada, que son negativas, indican que cualquier influencia del pH se superpone al decrecimiento global de la turbidez provocado por la sedimentación gravitatoria de las suspensiones. Sin embargo, toman su mínimo valor absoluto (máximo de la pendiente; valor menos negativo), $|P|$, para pH 7, muy cerca del punto isoeléctrico (iep) de las partículas, y tienden a aumentar para cualquier otro valor de pH. El máximo en P se relaciona, como hemos mencionado, con la ausencia de repulsión electrostática entre las partículas en las proximidades de pH_{iep} : la agregación de partículas será más probable en tales condiciones, favoreciéndose entonces la formación de flóculos (los cuales aumentan el valor de A/A_0) que compite con la siempre presente sedimentación gravitatoria (la cual disminuye el valor de A/A_0). El efecto neto de tal competencia entre fenómenos es una velocidad más lenta de disminución de A/A_0 (valores menos negativos de P) cuando la agregación es más probable (pH_{iep}).

En cuanto a la tercera etapa del proceso de sedimentación, que no aparece en otras ferritas (véase: de Vicente y cols. 2000; Plaza y cols., 2001), la magnetita parece tener un comportamiento anómalo comparada con aquellas, pues para este material se produce un

aumento de la absorbancia en instantes bastante tardíos del proceso de sedimentación. Aunque su cuantificación es compleja, intentaremos dar una primera aproximación de la magnitud de tal fenómeno. Los aumentos -sin duda alguna significativos- de absorbancia correspondientes a esta región, tienen lugar en el intervalo [500, 900] s para las suspensiones en que se observan, que son esencialmente las correspondientes a pH 7 y 9. La mera observación de la Fig. 7.9 indica que el aumento de intensidad es más importante y se produce antes a pH 9 que a pH 7. Estimamos que su ocurrencia es consecuencia de las propiedades magnéticas de las partículas: recordemos (véase el Capítulo 4) que las interacciones dipolares magnéticas entre aquellas provocan una atracción neta y una tendencia de la suspensión a estructurarse. Dado que estos experimentos se realizaron en ausencia de campo magnético, la única fuente de interacción magnética es la imanación remanente: recuérdese que se usó un campo magnético intenso para las sucesivas operaciones de limpieza de las suspensiones mediante separación de los sólidos y el líquido sobrenadante.

Como dicha imanación es pequeña, la atracción entre partículas será un efecto débil y no apreciable si la repulsión electrostática es predominante, como esperamos si el pH del medio está suficientemente alejado de pH_{iep} . Por ello, el efecto no es observable a $\text{pH} \leq 5.1$ o $\text{pH} > 9$. Esta debe ser también la razón de que el proceso sea lento y tarde varios minutos en ser apreciable. Pero también es interesante mencionar el hecho de que el fenómeno ocurre a tiempos más cortos y es más notable a pH 9 que a pH 7, el punto isoeléctrico. Es probable que si la atracción no magnética es intensa, como ocurre en pH_{iep} , la magnética sea menos notable, en el sentido de que las partículas no tienen oportunidad de formar estructuras ordenadas si la interacción van der Waals (isótropa) es predominante. La ligera repulsión esperable a pH 9 podría facilitar la ocurrencia de las interacciones magnéticas. Por ello, el máximo de A/A_0 ocurre antes a pH 9 y es más intenso. Notemos que esto podría explicar igualmente el que la pendiente positiva inicial en la Fig. 7.9 sea mayor a este pH que en el punto isoeléctrico.

Consideraremos, a continuación, la cuarta etapa del proceso, cuando la absorbancia relativa decrece monótonamente. Al igual que hicimos con las curvas experimentales para PLA, hemos ajustado a los presentes resultados la ley sigmoideal expresada por la ecuación [7.12], con

objeto de obtener información cuantitativa acerca de la caída brusca de la absorbancia que se produce en esta etapa. Así, en la Figura 7.13 mostramos las curvas resultantes de los diversos ajustes junto con las curvas experimentales (hemos omitido los posibles resultados para pH 2.2 porque los datos experimentales no siguen un comportamiento sigmoidal: sólo se observa un decrecimiento monótono, casi lineal), y en la Figura 7.14 mostramos tales resultados expresados en términos de los tiempos característicos T_C y τ (véase la ec. [7.12]).

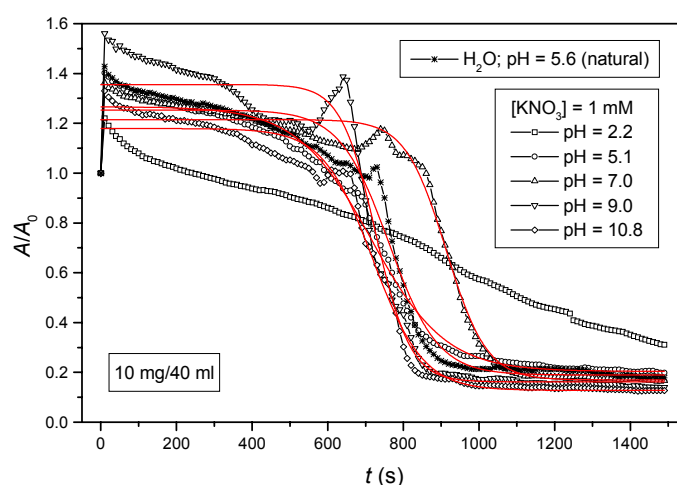


Figura 7.13: Gráfica con las curvas de ajuste, según la ec. [7.12], a los datos de la Figura 7.9.

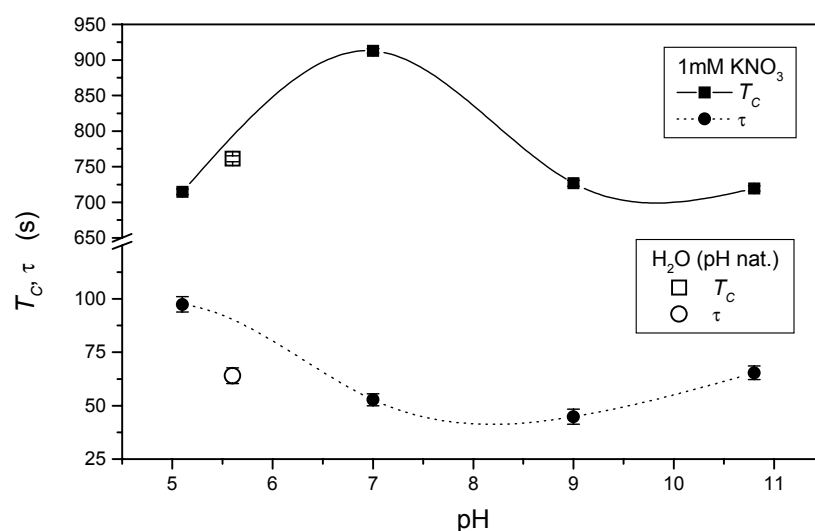


Figura 7.14: Tiempos característicos T_C y τ (véase la ec. [7.12]) de las curvas sigmoidales de ajuste a los datos experimentales de la Figura 7.13.

La forma de la curva para T_C es análoga a la de las pendientes de bajada (Figura 7.12), con un máximo a pH 7, cercano a pH_{iep} , de valor 900 s (medidos desde que comenzó el experimento), y valores decrecientes para pH inferior o superior a pH_{iep} . Por su parte, la de τ es justamente la opuesta, mostrando valores mínimos, en torno a los 50 s, para pH entre 7 y 9, y valores crecientes conforme nos alejamos de esta zona, próxima de nuevo a pH_{iep} . La curva de T_C indica que las suspensiones sedimentan más tarde (a los 900 s) en las proximidades de pH_{iep} , mientras que lo hacen antes para otros pH (a los 700 s en los casos extremos). Este hecho está, en líneas generales, de acuerdo con nuestros argumentos respecto a la existencia del máximo de absorbancia que acabamos de discutir. En efecto, si la formación de estructuras está favorecida por la interacción magnética, la sedimentación no será tan notable. Por tanto, las suspensiones tardarán más en sedimentar en el intervalo de pH 7-9; además, una vez que los agregados formados -que en principio podrían extenderse a grandes volúmenes de suspensión- se desestabilicen, su sedimentación será muy rápida, y el tiempo de caída τ será muy pequeño. De ahí el mínimo en τ observado en la Fig. 7.14 en el intervalo de pH citado.

Hasta ahora no hemos comentado nada acerca de los resultados para la suspensión preparada sólo con agua. Como sólo estudiamos el pH natural, no podemos realizar una discusión análoga a la realizada para una fuerza iónica 10^{-3} M KNO_3 , sin embargo, nos pareció interesante incluirlo como valor comparativo. Según se aprecia en todas las curvas anteriores, sus resultados son completamente acordes con los obtenidos para el medio salino, llegando en algunos casos incluso a parecer un punto más de la curva para dicho medio, cuando el pH se encuentra en torno a 5-6, que es el natural de la suspensión de magnetita en agua.

Efecto de la fuerza iónica

A continuación estudiamos el efecto de la fuerza iónica del medio sobre la estabilidad de la suspensión. En la Figura 7.15 mostramos la evolución temporal de la absorbancia relativa, A/A_0 , para concentraciones moderadas de KNO_3 , entre 10^{-5} y 10^{-2} M. Asimismo, incluimos un detalle de los primeros 300 segundos del proceso. Los pH de las suspensiones se encuentran entre

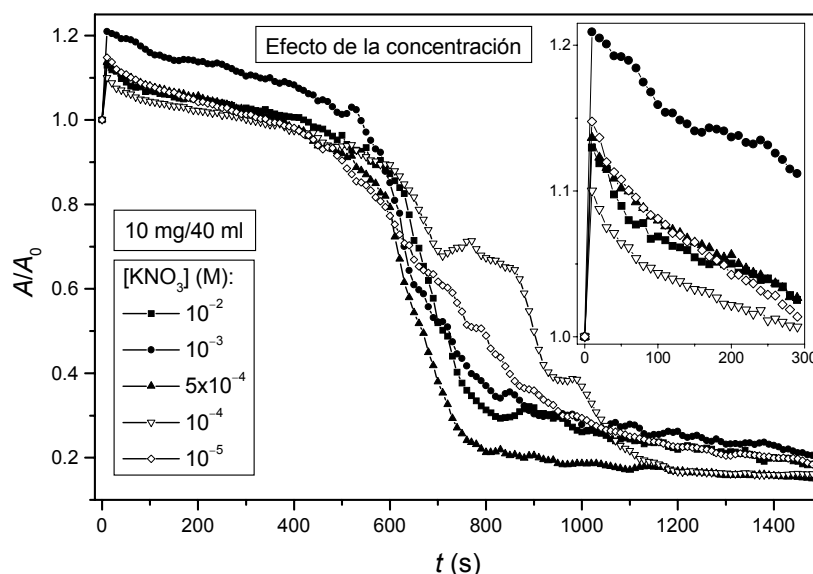


Figura 7.15: Absorbancia relativa, A/A_0 , en función del tiempo, de suspensiones de magnetita, para las concentraciones de KNO_3 indicadas y pH natural.

5 y 6. Como vemos, las curvas experimentales tienen la misma forma que las correspondientes obtenidas en el estudio del efecto del pH (Gómez-Lopera y cols., 2000; Plaza y cols., 2000). Destaquemos, solamente, que ahora no son tan evidentes como en el caso anterior los máximos de la tercera zona.

De este modo, en la Figura 7.16 mostramos un detalle de los primeros 100 segundos, y en las Figuras 7.17 y 7.18 se incluyen las pendientes iniciales de subida y de bajada, respectivamente. De nuevo, las pendientes de subida (positivas) indican el predominio, durante estos primeros instantes, del proceso de agregación sobre el de sedimentación (como ya esperábamos, de acuerdo con la discusión precedente sobre el efecto del pH). Las tendencias de las curvas de las pendientes de subida y bajada son en este caso idénticas, salvo en el punto 10^{-5} M. Dado que los signos de las pendientes también son opuestos (salvo para la concentración citada, que no rompe en exceso la tendencia global de los valores de la gráfica), el comportamiento del sistema revelado por ambos parámetros resulta ser idéntico. El modo de variación de las pendientes es claro si tenemos en cuenta que el apantallamiento de las interacciones electrostáticas para altas fuerzas iónicas favorece la atracción entre partículas y, en

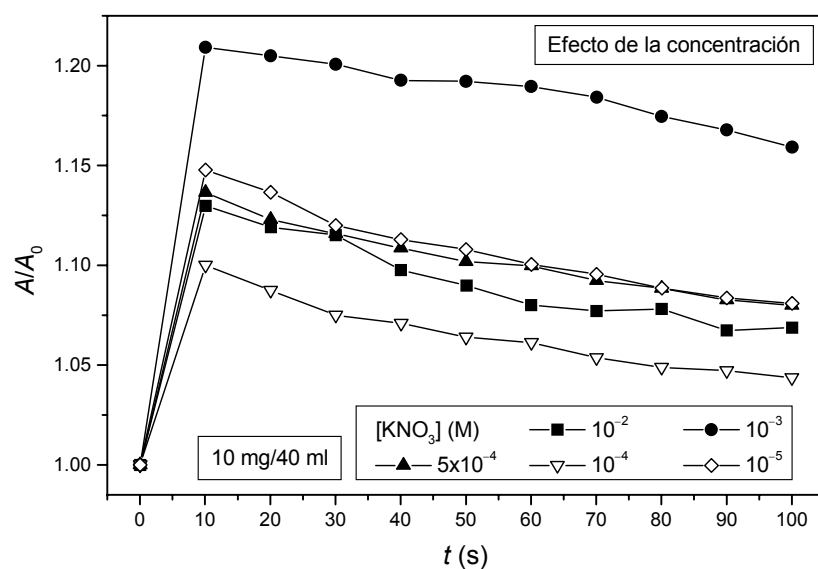


Figura 7.16: Detalle de los primeros 100 segundos de las curvas de la Figura 7.15.

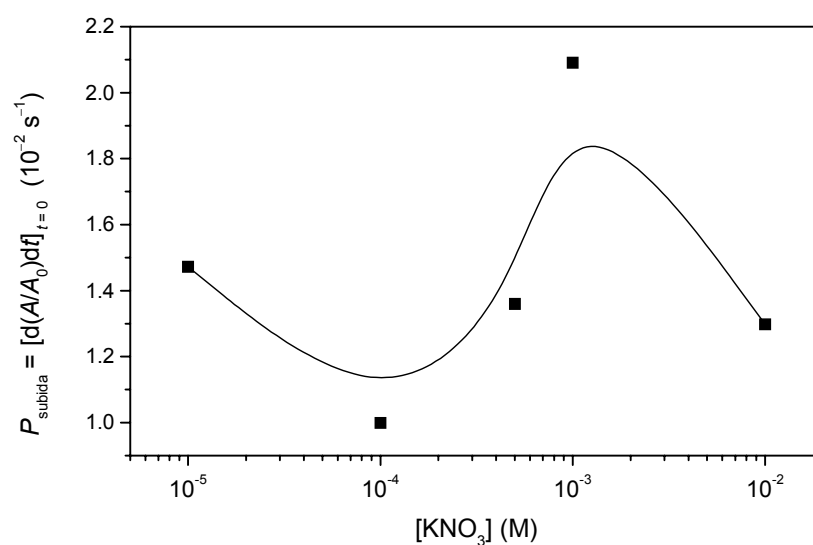


Figura 7.17: Pendientes iniciales de subida (primeros 10 s) de las curvas de absorbancia relativa, A/A_0 , de la Figura 7.15.

consecuencia, el aumento de turbidez, de modo que las pendientes serán mayores (de mayor módulo en las de subida y de menor, esto es, menos negativas, en las de bajada), según aumenta la concentración de KNO_3 . Para concentraciones mayores, las pendientes tienden de nuevo hacia valores menores. Aparentemente, para dobles capas tan delgadas, la agregación debe ser muy

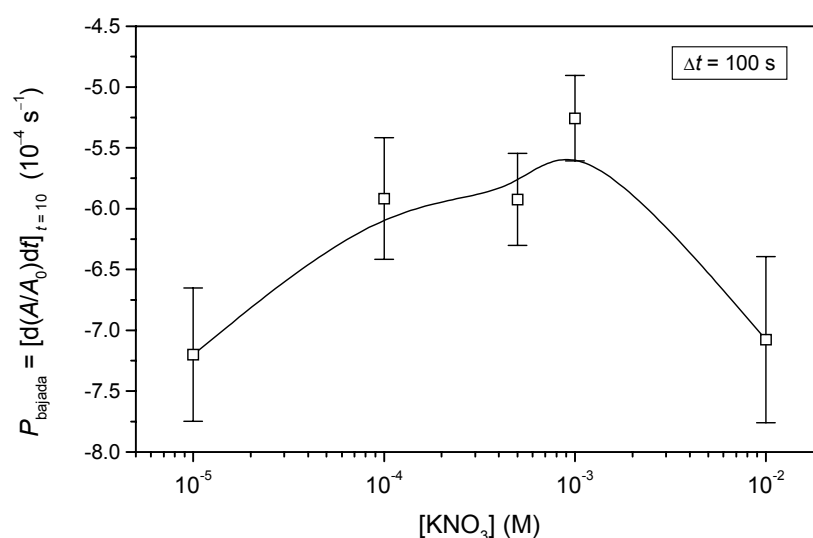


Figura 7.18: Pendientes iniciales de bajada (desde el máximo inicial, próximo a los 10 s) para los primeros 100 s, de las curvas de absorbancia relativa en función del tiempo de la Figura 7.15.

rápida, y A/A_0 debe disminuir (a partir del máximo inicial) porque la disminución de la absorbancia por la sedimentación gravitatoria es más rápida que el aumento de la misma por la agregación. Finalmente, comparando los valores de las pendientes obtenidos aquí con los obtenidos en el estudio del efecto del pH del medio (en concreto, considerando los puntos para pH natural en 1 mM KNO₃ de las Figuras 7.11 y 7.12), podemos decir que, aunque no son idénticos, sí que tienen valores del mismo orden de magnitud. La razón de su discrepancia se encuentra en que para la magnetita -material muy denso y oscuro- muy pequeñas diferencias en la concentración de la suspensión provocan grandes diferencias en la absorbancia experimental, con la consiguiente variación (entiéndase ligera) de los parámetros asociados a los ajustes matemáticos de los datos. En este punto se encuentra una de las mayores dificultades a la hora de realizar los experimentos que presentamos para este material.

Por lo que respecta a la tercera y cuarta etapas, en la Figura 7.19 mostramos las curvas experimentales junto con las respectivas curvas del ajuste de funciones sigmoidales a los datos (véase la [ec. 7.12]), y en la Figura 7.20 presentamos sus resultados expresados en términos de

los tiempos característicos T_C y τ . Como puede verse, las formas de las curvas para T_C y τ son idénticas: desde 10^{-5} hasta aproximadamente 10^{-4} M, ambos parámetros presentan un aumento de su valor (mayor para T_C), y a partir de aquí disminuyen con la concentración hasta un valor próximo a 5×10^{-4} M, y ya permanecen esencialmente constantes en el intervalo ensayado. En líneas generales, los datos de la Figura 7.20 indican que la turbidez de las suspensiones disminuye antes y lo hace en menos tiempo al aumentar la concentración de electrolito, y que el fenómeno es poco sensible a variaciones de fuerza iónica superiores a ~ 0.5 mM. No cabe duda de que el pH es una variable de estabilidad mucho más eficaz que la concentración de electrolito simple.

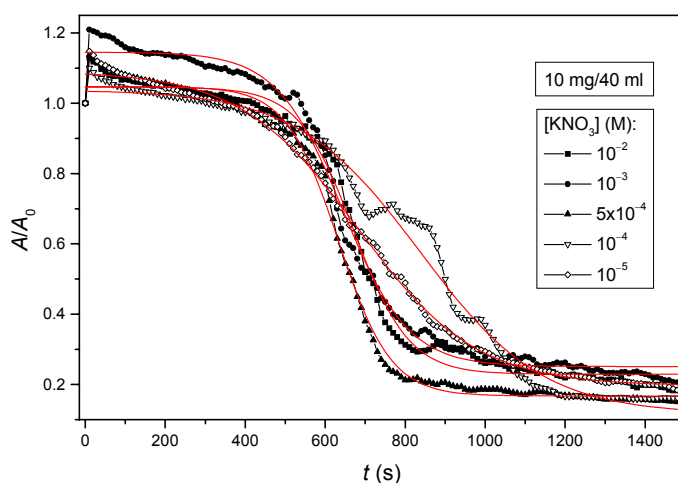


Figura 7.19: Gráfica con las curvas de ajuste, según la ec. [7.12], a los datos de la Figura 7.15.

En cualquier caso, los datos indican que la adición de KNO_3 por encima de la concentración citada desestabiliza la suspensión, y hace que se formen agregados que sedimentan antes -y lo hacen más rápidamente- que cuando la concentración es baja. Como en casos anteriores, el balance entre aumento de absorbancia por agregación y su disminución por sedimentación actúa de un modo un tanto sutil para explicar las tendencias observadas en la Fig. 7.20. Así, cuando la concentración aumenta desde 10^{-5} M hasta 10^{-4} M, T_C crece porque los agregados no son grandes, de modo que su sedimentación es lenta (τ relativamente alto) y es poco apreciable frente a la agregación. Para concentraciones superiores a 10^{-4} M, T_C disminuye porque ahora los agregados son grandes, de modo que su sedimentación es rápida (τ

relativamente bajo) y domina frente a la agregación.

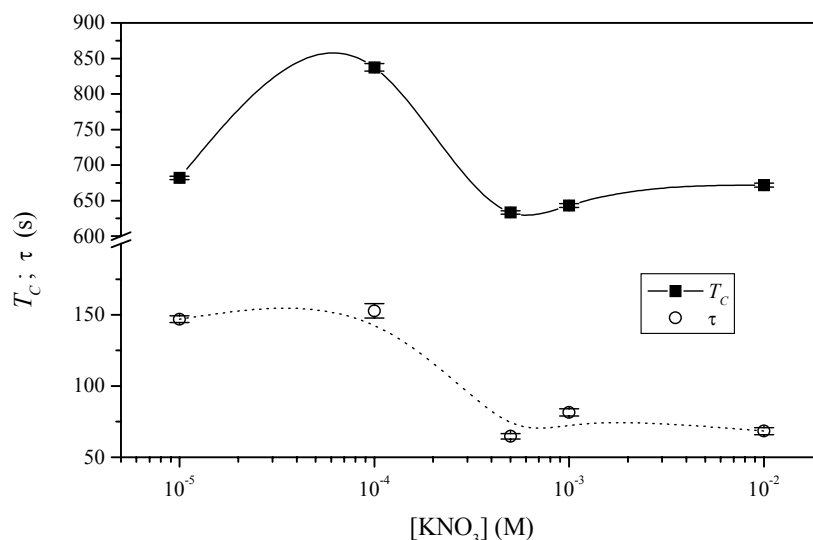


Figura 7.20: Tiempos característicos T_C y τ (véase la ec. [7.12]) de las curvas de ajuste de la Figura 7.19.

Comentaremos finalmente el hecho de que los aumentos bruscos de A/A_0 a tiempos intermedios (tercera etapa) son muy poco notables -recuérdese (Fig. 7.9) que sólo eran apreciables a pH ~7–9- y, en todo caso, observables sólo para concentraciones en torno a 10^{-4} M. El intervalo de tiempo en el que ocurren (~800 s) es el mismo que el observado en la Fig. 7.9, lo cual sugiere que el mecanismo es idéntico, con la salvedad de que en las condiciones correspondientes a la Fig. 7.15 predominan los efectos de doble capa eléctrica (fuerza iónica y potencial ζ) frente a las débiles interacciones magnéticas.

Efecto de la aplicación de un campo magnético externo

En esta parte evaluaremos el ya anunciado efecto sobre la estabilidad de las suspensiones de un campo magnético externo B . Esto se hará para los casos contemplados anteriormente (la variación del pH del medio, para una fuerza iónica constante; y la variación de la fuerza iónica del medio), lo cual nos proporcionará nuevos argumentos de comparación, y también se hará variando la propia intensidad del campo aplicado. En este apartado del estudio será de gran

utilidad la información de que disponemos sobre las propiedades magnéticas de las partículas. Nótese que hasta ahora estas propiedades sólo han aparecido como causantes de un efecto leve de agregación; veremos ahora cómo se tornan muy importantes cuando existe aplicado un campo magnético externo B . Nuestras hipótesis acerca de la posible fuerte respuesta de los sistemas al campo B está justificada también por los resultados obtenidos con otras suspensiones magnetorreológicas (de Vicente y cols., 2000; Plaza y cols., 2001), para las cuales se ha observado un efecto significativo sobre la velocidad de sedimentación.

A: Efecto de la variación del pH del medio (fuerza iónica: 1 mM KNO₃; H₂O a pH natural)

Comenzamos por el estudio del efecto que tienen los cambios de pH del medio cuando se mantiene constante la fuerza iónica del mismo. En la Figura 7.21 mostramos la variación de la absorbancia relativa, A/A_0 , de suspensiones de magnetita en 1 mM KNO₃ a diversos pH, así

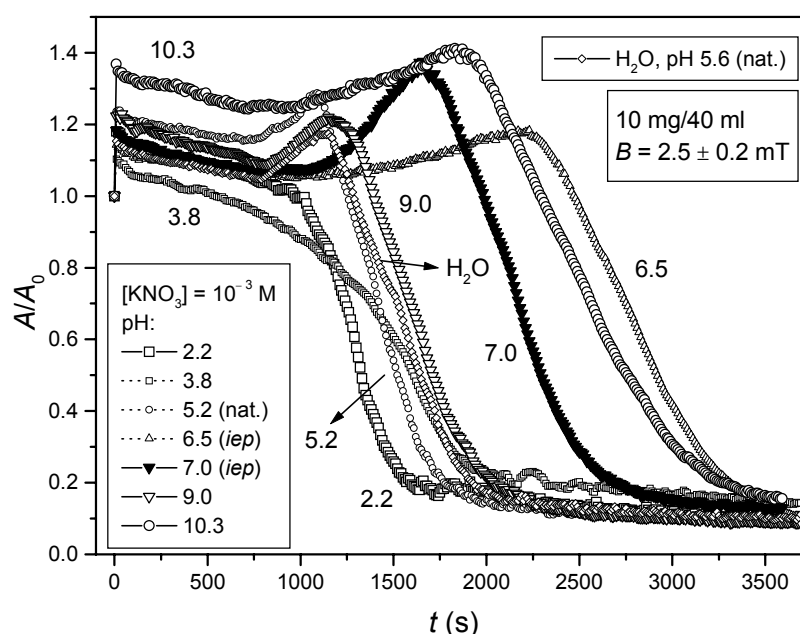


Figura 7.21: Absorbancia relativa, A/A_0 , en función del tiempo, de suspensiones de magnetita para diferentes valores de pH, en presencia de un campo magnético externo aplicado de valor $B = 2.5 \pm 0.2$ mT. Fuerza iónica: 10^{-3} M KNO₃ (y H₂O a pH natural).

como la curva correspondiente para una suspensión de magnetita en agua a pH natural (~ 5.6), siempre con una concentración de sólidos del 0.025% p/v, mientras se mantiene aplicado un campo magnético B de intensidad 2.5 ± 0.2 mT antiparalelo a la gravedad (los resultados no cambian si se invierte el sentido de B). La forma de las curvas, que está en la tónica de las que venimos observando para este material, evidencia una fuerte influencia tanto del pH como del campo magnético sobre la velocidad de sedimentación de los sistemas, pues los resultados experimentales para las partículas de ferrita siguen tendencias completamente diferentes para cada pH (es decir, todas las curvas no se superponen), además de ser también diferentes de las variaciones cuando no hay aplicado un campo externo (véase la Figura 7.9). Este efecto vuelve a ser una manifestación del cambio de pH sobre las interacciones interfaciales entre partículas. El campo magnético ejerce una gran influencia, pues retarda mucho la caída brusca de A/A_0 . Además, el efecto del pH se ve reforzado por la presencia de B , ya que las diferencias entre unas y otras son mucho mayores, en su conjunto, que las observadas en ausencia de campo. En especial, las curvas correspondientes a un pH próximo a pH_{iep} sufren un importante retardo, acorde con los resultados previos para la estabilidad de suspensiones a esos pH (véase Gómez-Lopera y cols., 2000; Plaza y cols., 2000).

Por su parte, la Figura 7.22 muestra un detalle de la anterior para los primeros 500 s, donde se puede apreciar de nuevo cómo en los primeros instantes de la sedimentación (primeros 10 segundos) la absorbancia de las suspensiones aumenta, hecho claro del predominio de la formación de agregados o flóculos de partículas (aumenta A/A_0) sobre la sedimentación de las mismas (disminuye A/A_0) en las suspensiones.

Dada la escasa precisión con la que se conocen las pendientes positivas iniciales, nos centraremos en primer lugar en las disminuciones monótonas de A/A_0 que se observan en la Figura 7.22 a partir de los primeros 10 s de experimentación. Sin duda, el papel del campo magnético, que pretendemos investigar se verá más claramente si comparamos los parámetros que caracterizan las curvas A/A_0 con los obtenidos en ausencia de B . Así, la Fig. 7.23 muestra las pendientes que venimos denominando *de bajada*, en función del pH y en presencia y ausencia

de un campo magnético de 2.5 mT.

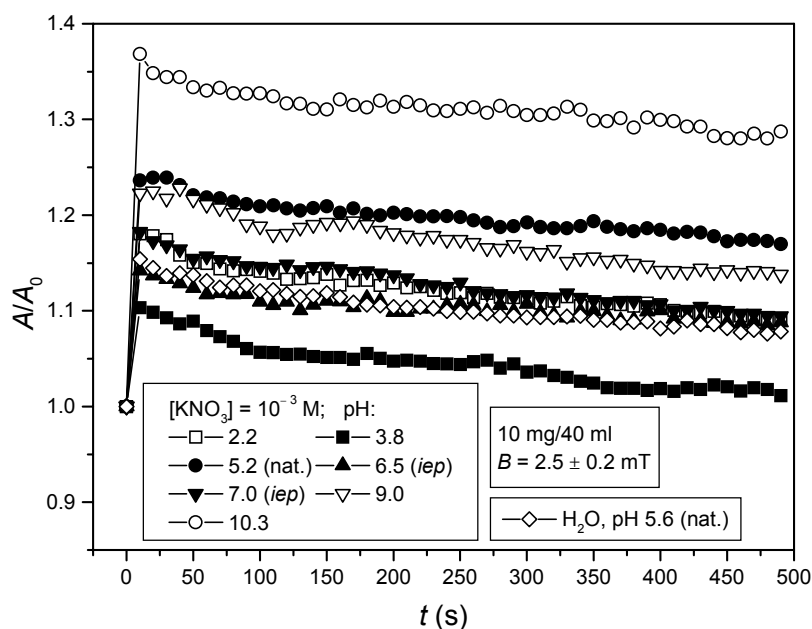


Figura 7.22: Detalle de los primeros 500 segundos de las curvas de la Figura 7.21.

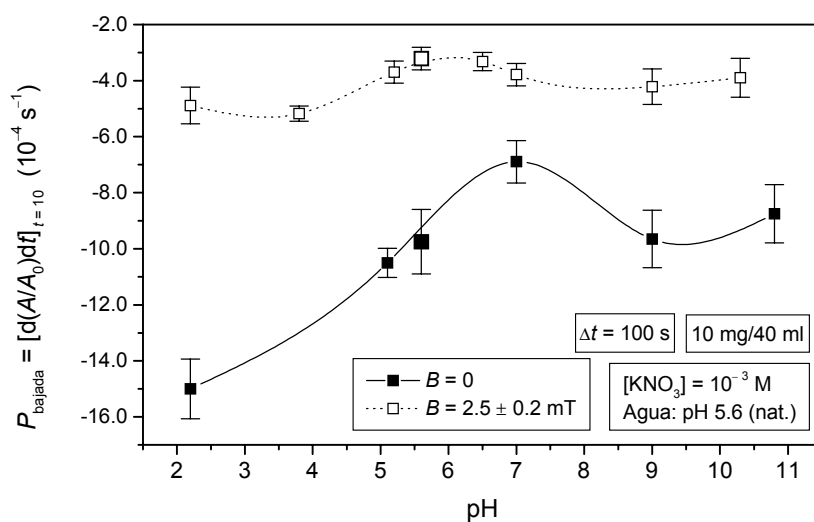


Figura 7.23: Pendientes iniciales de bajada (desde el máximo inicial, próximo a los 10 s) para los primeros 100 s, de las curvas de absorbancia relativa en función del tiempo de las Figuras 7.9 y 7.21.

Como se observa claramente, el efecto del pH es esencialmente el mismo que el encontrado en ausencia de B (Fig. 7.12) por lo que el aspecto más notable de la Fig. 7.23 es la

disminución de $|P|$ cuando el campo está aplicado: está claro que este induce una fuerte estructuración en el sistema, en virtud de la cual las partículas de magnetita forman un conjunto de cadenas orientadas verticalmente que son, durante un tiempo comparativamente largo, poco afectadas por la gravedad. Como sabemos, dicho tiempo se puede estimar mediante ajustes de curvas sigmoïdales, y la Figura 7.24 muestra los resultados para T_C y τ , con y sin campo. Nótese que, en líneas generales, la Figura 7.24 confirma nuestros argumentos referentes al efecto de la presencia del campo: T_C es aproximadamente tres veces mayor si B está aplicado -la sedimentación tarda mucho en ocurrir, es decir, la estructura es más estable-. Además, τ es aproximadamente el doble de grande si $B \neq 0$, de modo que las estructuras no se rompen fácilmente.

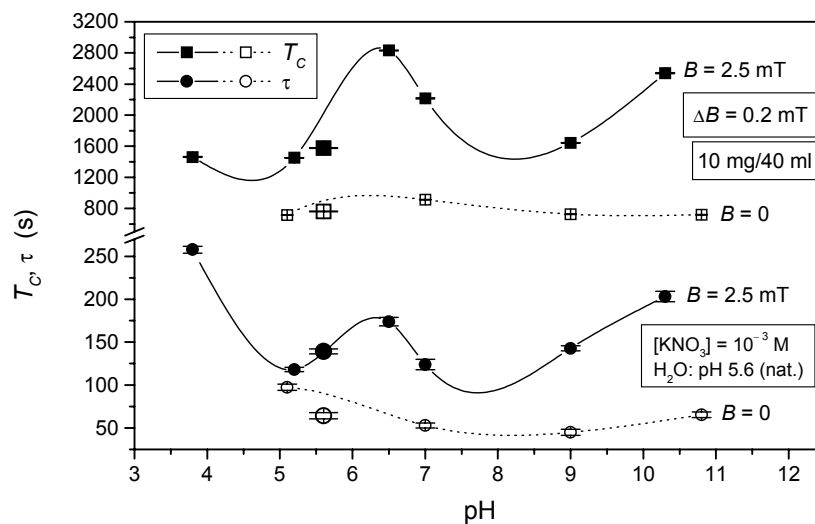


Figura 7.24: Tiempos característicos T_C y τ (véase la ec. [7.12]) de las curvas sigmoïdales de ajuste a los datos experimentales de las Figuras 7.9 y 7.21 (véase también la Figura 7.13).

Pero, sin duda, el aspecto más interesante de la fuerte influencia que el campo magnético tiene sobre la estabilidad de las suspensiones de magnetita es la magnitud del aumento de A/A_0 a tiempos largos y el momento en que tal aumento se produce. En la Figura 7.25 mostramos el aumento $\Delta(A/A_0)$ respecto de la línea base, la posición temporal, t_{\max} , del máximo, y su anchura en segundos, w , en función del pH, para los dos casos considerados, parámetros obtenidos a partir de una integración directa de las curvas diferencia.

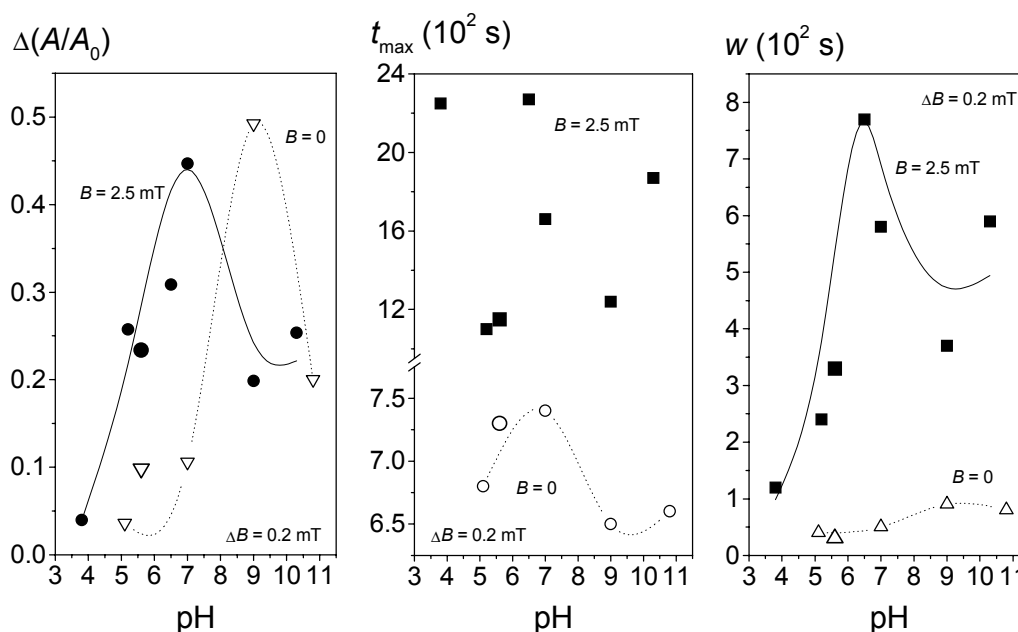


Figura 7.25: Incremento de absorbancia relativa, $\Delta(A/A_0)$, posición temporal, t_{\max} , y anchura, w , en función del pH, del máximo resultante después de extraer la línea base a los datos experimentales de las Figuras 7.9 y 7.21. Parámetros obtenidos por integración directa de las curvas experimentales.

Como queda de manifiesto, la aplicación de B afecta sobre todo a la anchura temporal del máximo y al instante en que este se produce. Ambos crecen claramente con el campo magnético, y sus tendencias generales de variación con el pH son similares. Estos resultados sugieren que la estructura magnética de la suspensión ocurre a gran escala si B está aplicado, de modo que el campo domina en gran medida todos los aspectos de la curva de sedimentación. Este fenómeno debe tener, por tanto, gran importancia en el uso y aplicaciones de estas suspensiones y, muy especialmente, en sus propiedades reológicas o de flujo.

El hecho de que la altura de los máximos no cambie apenas, podemos entenderlo si advertimos que, llegado un punto de la agregación de partículas (dentro de la zona que estamos discutiendo), tanto si hay campo aplicado como si no lo hay, el tamaño de los flóculos les hace sedimentar (gravitatoriamente) de modo que a partir de ese momento el aumento de absorbancia debido a la agregación es ya siempre menor que la disminución de absorbancia debida a la

sedimentación, lo cual se nota en una disminución de la absorbancia hasta el final del proceso. En otras palabras, podemos decir que la agregación de partículas favorece la formación de grandes estructuras en el coloide, estructuras que se ven reforzadas por la presencia de un campo magnético. Sin embargo, las estructuras se rompen antes de que el aumento de absorbancia supere el valor límite 0.5, para el cual los grandes flóculos parecen adquirir la masa suficiente como para sedimentar irremisiblemente.

B: Efecto de la variación de la fuerza iónica del medio (electrolito: KNO_3)

El segundo efecto que estudiamos es el de la variación de la fuerza iónica del medio sobre la estabilidad de las suspensiones. Como en el experimento análogo sin campo, el electrolito elegido es KNO_3 , y el pH el natural. En la Figura 7.26 mostramos la evolución temporal de la

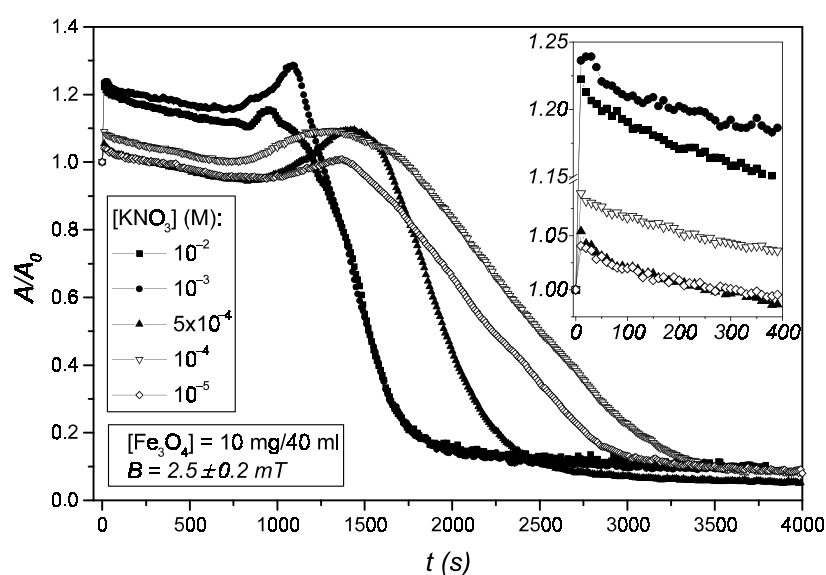


Figura 7.26: Absorbancia relativa, A/A_0 , en función del tiempo, de suspensiones de magnetita, para las concentraciones de KNO_3 indicadas, a pH natural, y en presencia de un campo magnético externo aplicado en la dirección vertical y sentido contrario a la aceleración de la gravedad, de valor $B = 2.5 \pm 0.2$ mT.

absorbancia relativa, A/A_0 , para concentraciones moderadas de KNO_3 , entre 10^{-5} y 10^{-2} M (el mismo intervalo de concentraciones que el investigado en el correspondiente estudio sin campo),

de suspensiones de magnetita a pH natural (comprendido entre 5 y 6) fabricadas en concentración del 0.025% p/v (10 mg/40 ml), mientras se mantiene aplicado un campo magnético B de intensidad 2.5 ± 0.2 mT y antiparalelo a la gravedad. Asimismo, incluimos un detalle de los primeros 400 segundos del proceso.

Como vemos, las curvas experimentales tienen la misma forma que las correspondientes obtenidas en el estudio sin campo, tal y como ya hemos dicho (ver Fig. 7.15), aunque no se superponen, es decir, siguen tendencias completamente diferentes para cada concentración, lo cual evidencia una fuerte influencia tanto de la concentración como del campo magnético sobre la velocidad de sedimentación de los sistemas. Podemos destacar que ahora son evidentes los máximos de la tercera zona, al contrario que cuando $B = 0$. Además, como discutiremos a continuación, el efecto de la concentración queda muy reforzado por la presencia de B .

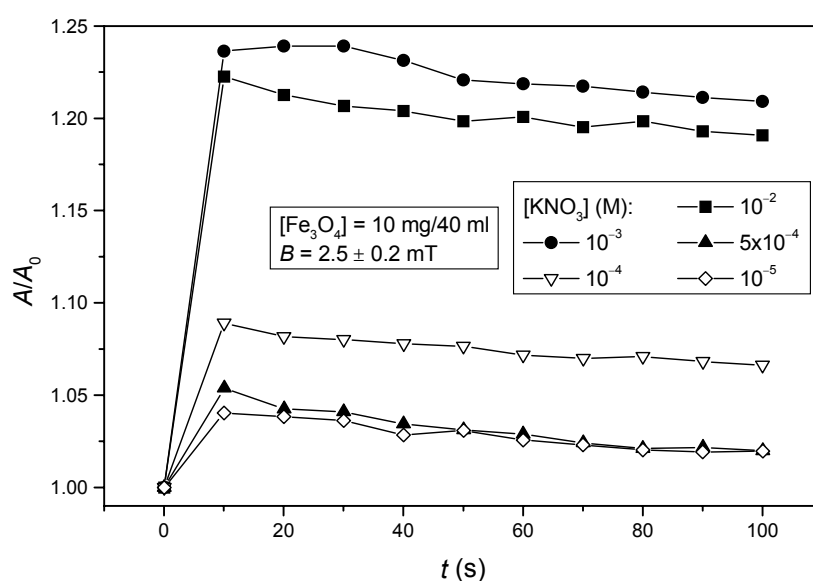


Figura 7.27: Detalle de los primeros 100 segundos de las curvas de la Figura 7.26.

En la Figura 7.27 mostramos un detalle de los primeros 100 segundos, y en la Figura 7.28, las pendientes iniciales de bajada (primeros 100 s a partir del máximo inicial alcanzado a los 10 s). Como antes, en esta figura se han reproducido los datos obtenidos en ausencia de campo (Fig. 7.18) para poner de manifiesto simultáneamente los papeles de la concentración de electrolito y

del campo B . La estabilización provocada por este último tiene su justificación en el hecho de que las pendientes son, en valor absoluto, unas tres veces menores que las obtenidas cuando no hay campo. Las tendencias de variación con la concentración de electrolito no son, sin embargo, idénticas; la presencia del campo externo invierte el comportamiento del sistema: para

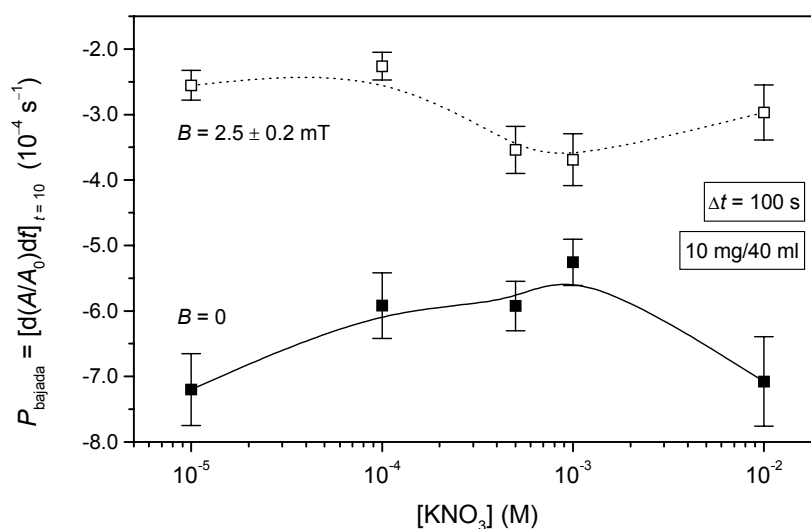


Figura 7.28: Pendientes iniciales de bajada (desde el máximo inicial, próximo a los 10 s) para los primeros 100 s, de las curvas de absorbancia relativa en función del tiempo de las Figuras 7.15 y 7.26.

concentraciones próximas a 10^{-3} M, cuando $B \neq 0$ las suspensiones son más estables, mientras que si $B = 0$ son menos estables, que para cualquier otra concentración -siempre teniendo en cuenta que las suspensiones son más estables cuando $B \neq 0$. Este comportamiento podemos justificarlo teniendo en cuenta que el efecto de la concentración sobre P es pequeño, sobre todo si advertimos que el pH del medio en todos los casos está próximo a 5.5, de modo que las interacciones electrostáticas son relativamente pequeñas. Como en ausencia de campo las interacciones electrostáticas parecen ser mínimas para una concentración ~ 1 mM ($|P|$ mínimo), no enmascararán el efecto del campo magnético, y de ahí la máxima inestabilidad para esta concentración cuando $B = 2.5$ mT.

La rapidez y brusquedad del proceso de sedimentación se investigarán, como antes, considerando la variación de T_C y τ con la concentración de KNO₃. La Figura 7.29 permite

observar el efecto de $[\text{KNO}_3]$ sobre ambos tiempos, con campo y sin él. No hay diferencias apreciables en cuanto al efecto de la fuerza iónica sobre T_C y τ en presencia de B y en su ausencia, de modo que sólo necesitaremos considerar la variación de los dos parámetros con B . El comportamiento es idéntico al que se encuentra en la Figura 7.24: el campo aplicado aumenta T_C (las suspensiones empiezan a sedimentar más tarde) y también τ (sedimentan de un modo menos abrupto).

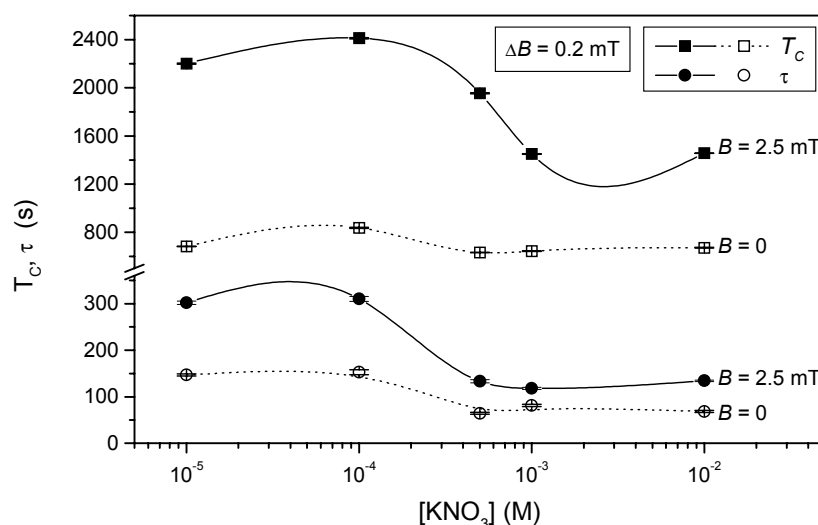


Figura 7.29: Tiempos característicos T_C y τ (véase la ec. [7.12]) de las curvas sigmoidales de ajuste a los datos experimentales de las Figuras 7.15 y 7.26.

Mencionemos, finalmente, que los máximos de A/A_0 a tiempos intermedios (tercera zona de estudio), prácticamente inapreciables si $B = 0$, son más significativos en presencia de B , un resultado esperado si tenemos en cuenta la discusión realizada hasta el momento. En la Figura 7.30 representamos el incremento de absorbancia relativa respecto de la línea base, $\Delta(A/A_0)$, el tiempo en que ocurre el máximo, t_{\max} , y la anchura en segundos, w , en función de $[\text{KNO}_3]$, en sendos casos estudiados, parámetros obtenidos a partir de una integración directa de las curvas diferencia.

La posición, t_{\max} , de los picos es máxima (más tardía) para concentraciones inferiores a 5×10^{-4} M y mínima (más temprana) para concentraciones superiores, y comparando con las

conclusiones extraídas a partir del parámetro T_C , podemos decir (teniendo en cuenta que la variación completa de ambos parámetros es idéntica en este caso) que los picos más tardíos corresponden a las suspensiones más estables mientras que los más tempranos a las menos estables (para estos instantes lejanos del comienzo del proceso de sedimentación). Es decir, se llega a la misma conclusión que en el caso de experimentos sin campo, de modo que podemos afirmar que el campo no vela el efecto de la fuerza iónica del medio. En cuanto a los otros dos parámetros (anchura y altura), los cuales muestran la misma variación aproximadamente que el anterior, permiten una interpretación análoga. Las variaciones entre las tendencias de las curvas con campo y las correspondientes sin campo de esta última figura podemos justificarlas del mismo modo que hemos con el de las pendientes de bajada en ambos casos.

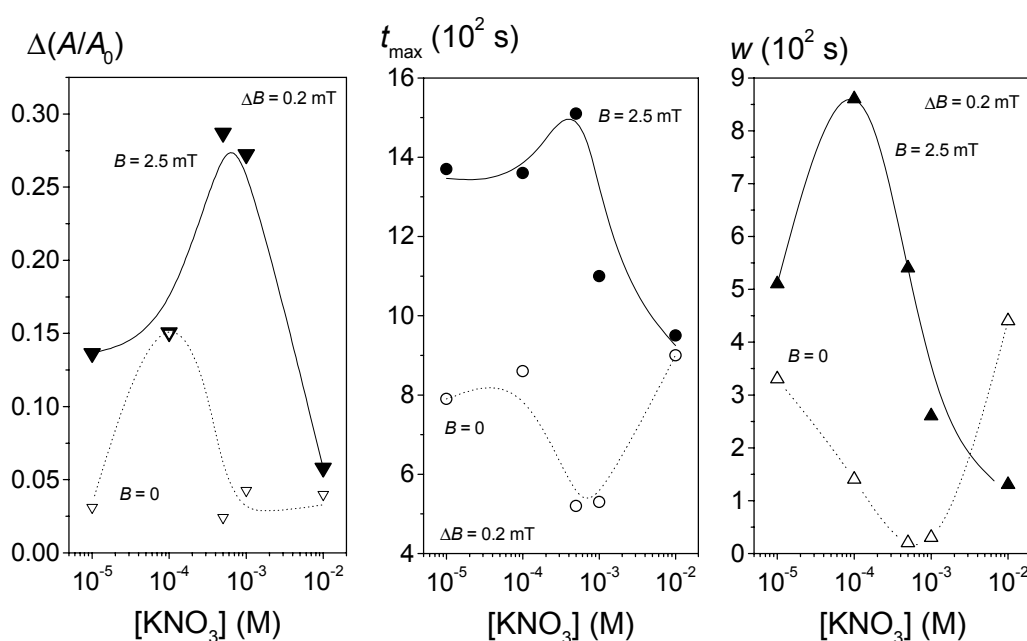


Figura 7.30: Incremento de absorbancia relativa, $\Delta(A/A_0)$, posición temporal, t_{\max} , y anchura, w , en función de $[KNO_3]$, del máximo resultante después de extraer la línea base a los datos experimentales de las Figuras 7.15 y 7.26. Parámetros obtenidos por integración directa de las curvas experimentales.

C: Efecto de la variación de la intensidad del campo magnético externo aplicado (fuerza iónica: 10^{-5} M KNO_3)

El último efecto que estudiamos es el de la variación del campo magnético externo aplicado. En este apartado comprobaremos algo que ya hemos dicho varias veces: que los resultados no cambian si se invierte el sentido de B . Evidentemente, la forma que esperamos para las curvas es la misma que la obtenida en los apartados anteriores para este material, por lo que realizaremos un estudio análogo. Hemos elegido la fuerza iónica 10^{-5} M (electrolito KNO_3) porque para esa concentración se obtiene una gran diferencia entre las curvas con y sin campo (véase las Figuras 7.15 y 7.26); además, para dicha concentración no se encontrará el efecto de la compresión de la doble capa de las partículas.

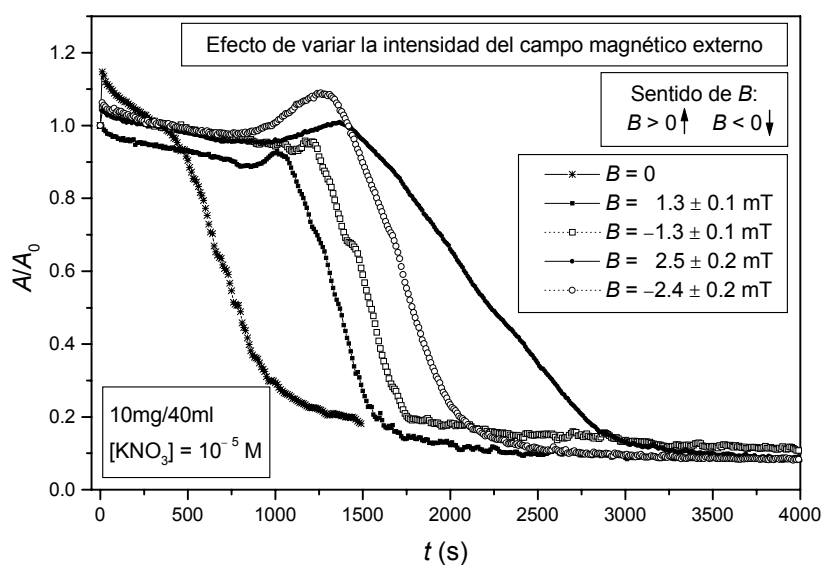


Figura 7.31: Absorbancia relativa, A/A_0 , en función del tiempo, de suspensiones de magnetita, para una fuerza iónica 10^{-5} M KNO_3 , a pH natural, y diversos valores de un campo magnético externo, B , aplicado en la dirección vertical. Símbolos rellenos: B en el sentido de la aceleración de la gravedad. Símbolos huecos: B en sentido contrario a la gravedad. Comparación con la curva experimental en ausencia de campo.

En la Figura 7.31 mostramos la evolución temporal de la absorbancia relativa, A/A_0 , para una concentración 10^{-5} M de KNO_3 de suspensiones de magnetita a pH natural (próximo a 5.2) con un contenido de partículas del 0.025% p/v, cuando no hay campo magnético B y mientras

se mantienen aplicados campos de diversas intensidades orientados paralela y antiparalelamente a la gravedad (entre -1.3 ± 0.1 mT y 2.5 ± 0.2 mT).

Como vemos, las curvas experimentales tienen la forma que esperábamos y, como en los estudios anteriores, no se superponen, es decir, siguen tendencias completamente diferentes para cada caso, evidencia clara de la fuerte influencia del campo magnético sobre la velocidad de sedimentación de los sistemas. Los máximos de la tercera zona sólo aparecen cuando está presente B . En la Figura 7.32, mostramos las pendientes de bajada (primeros 100 s a partir del máximo inicial alcanzado a los 10 s).

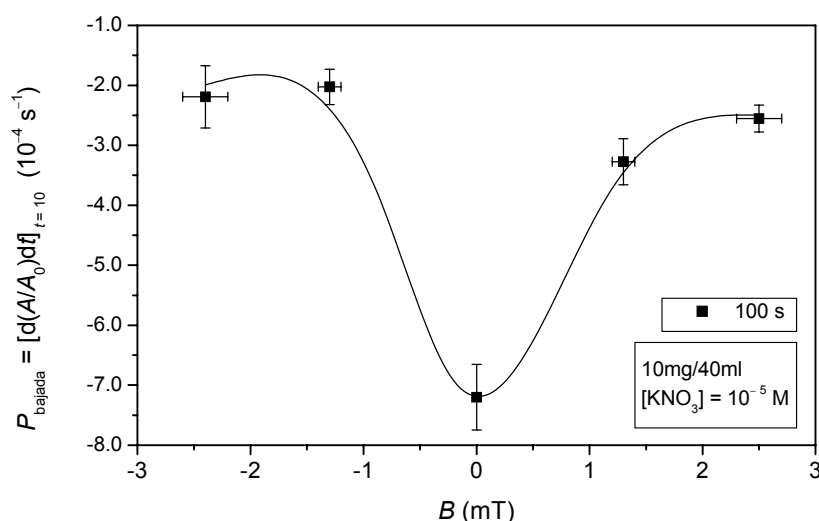


Figura 7.32: Pendientes iniciales de bajada (desde el máximo inicial, próximo a los 10 s) para los primeros 100 s, de las curvas de absorbancia relativa en función del tiempo de la Figura 7.31.

La curva de pendientes de bajada muestra, en líneas generales, el aspecto esperado: el efecto de B como inductor de estructuración -fenómeno que compensa en parte a la sedimentación- es tanto más intenso cuanto mayor es el valor del campo, con independencia de que se aplique paralela o antiparalelamente a \vec{g} . Esto se manifiesta igualmente en los valores de T_C y τ que mostramos en la Figura 7.33.

Podemos explicar el comportamiento del sistema a partir de las variaciones de T_C y τ con

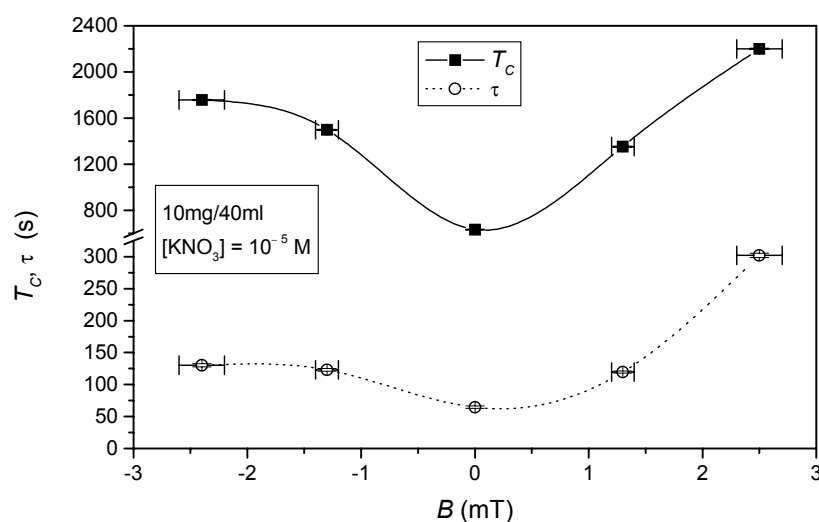


Figura 7.33: Tiempos característicos T_c y τ (véase la ec. [7.12]) de las curvas sigmoidales de ajuste a los datos experimentales de la Figura 7.31.

el campo si atendemos a que el mínimo de ambos parámetros para campo cero indica que las suspensiones sedimentan antes (T_c menor) y más bruscamente (τ menor) que cuando hay campo. Por tanto, el campo magnético aumenta la estabilidad del coloide, y este aumento es proporcional a la intensidad del campo, si bien el aumento de estabilidad conlleva también un aumento de la rapidez con la cual se produce la caída brusca de absorbancia (véase Gómez-Lopera y cols., 2000; Plaza y cols., 2000). La variación es algo mayor cuando el campo es antiparalelo a la gravedad, y el parámetro que muestra una menor variación cuando el campo es negativo es τ . T_c puede llegar a triplicarse para los campos más altos ensayados, mientras que τ llega a casi quintuplicarse. Este es un resultado análogo al obtenido para las pendientes iniciales.

Completamos este apartado con el estudio de los máximos de absorbancia de la tercera zona. En la Figura 7.34 mostramos el incremento de absorbancia relativa respecto de la línea base, $\Delta(A/A_0)$, el tiempo en que ocurre el máximo, t_{\max} , y la anchura en segundos, w , en función de B , en sendos casos estudiados, obtenidos a partir de una integración directa de las curvas diferencia. Todos los parámetros estudiados, excepto la anchura, varían de forma idéntica, mostrando un mínimo para campo cero y un crecimiento según aumenta el módulo del campo

aplicado. La anchura, por su parte, presenta un máximo local en $B = 0$, que podemos entender como consecuencia de la reducción de la intensidad de los picos y la extensión en el tiempo de los mismos cuando no hay campo aplicado (véanse las Figs. 7.25 y 7.30). Nótese que para la concentración estudiada, que es bastante reducida, el pico observado sin campo es muy pequeño, mientras que el observado con campo es considerable. La estabilización que induce el campo magnético B en el coloide es tan fuerte que tiende a aumentar los valores de todos los parámetros, y tanto mayor es el aumento cuanto mayor es el del módulo de B . Finalmente, digamos que en las curvas de la Figura 7.34 no se aprecian excesivas diferencias entre los valores para campo negativo y los correspondientes para campo positivo.

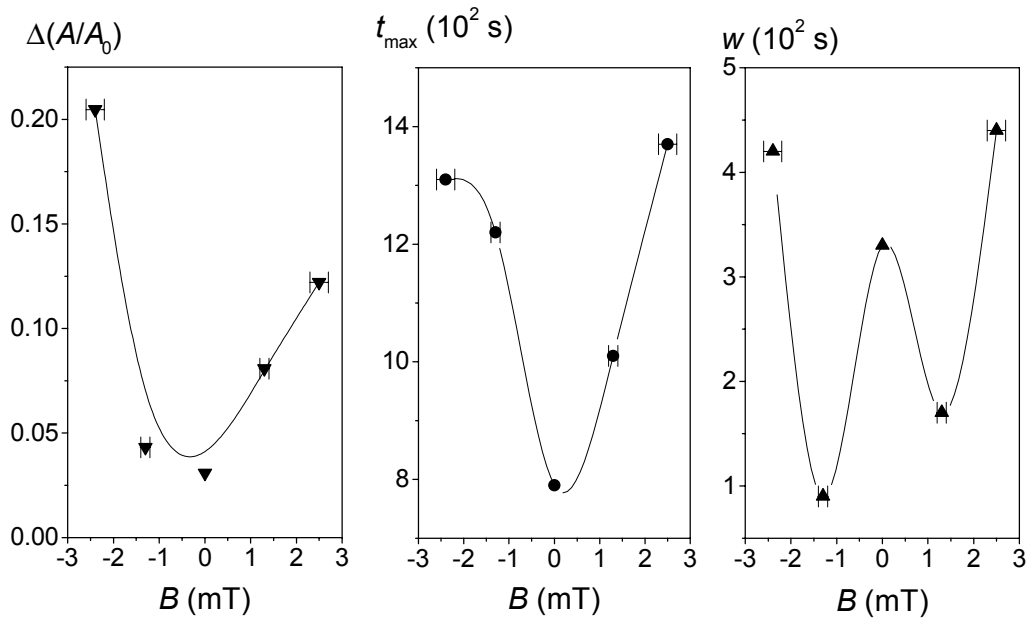


Figura 7.34: Incremento de absorbancia relativa, $\Delta(A/A_0)$, posición temporal, t_{\max} , y anchura, w , en función de B , del máximo resultante después de extraer la línea base a los datos experimentales de la Figura 7.31. Parámetros obtenidos por integración directa de las curvas experimentales.

7.7. Efecto del recubrimiento sobre la estabilidad.

Los datos y resultados experimentales acerca de la estabilidad de los sistemas coloidales concluyen con el estudio de las partículas compuestas. En este apartado llegaremos a conclusiones que nos permitirán dilucidar la eficiencia del recubrimiento así como la respuesta magnética de las partículas mixtas en medio acuoso (el mismo entorno de los sistemas en el estudio del Capítulo 4). Al igual que en el caso de los núcleos magnéticos, podemos esperar, a priori, un efecto significativo de un campo magnético externo. Puesto que este coloide tiene una susceptibilidad magnética inferior a la del de magnetita (aproximadamente la mitad de este último; véase el Capítulo 4), la intensidad del efecto habrá de ser inferior. Para este sistema no realizamos un estudio del efecto de la variación de la intensidad del campo magnético aplicado, porque el campo no produce una respuesta tan fuerte como ocurría con el coloide de magnetita.

7.7.1. Estabilidad de las suspensiones de magnetita/PLA: efectos de la concentración y el campo magnético.

Comenzamos esta parte del estudio con la evaluación del efecto de la concentración de electrolito (indiferente) sobre la estabilidad de las partículas mixtas, tanto en ausencia como en presencia de un campo magnético externo aplicado. Siguiendo la tónica de las discusiones precedentes, en la Figura 7.35 mostramos las curvas experimentales de variación de A/A_0 con el tiempo, para suspensiones de magnetita/PLA en concentración de partículas 30 mg/40 ml (0.75 g/l = 0.075 % p/v) y concentraciones moderadas de KNO_3 (desde 10^{-5} hasta 10^{-2} M) a pH natural (próximo a 5.2), en presencia y ausencia de un campo magnético externo de valor $B = 2.5 \pm 0.2$ mT.

Un detalle de los primeros 500 y 50 segundos de la evolución temporal de la absorbancia relativa se muestra, respectivamente, en las Figuras 7.36 y 7.37. Como puede observarse, para este sistema tanto la concentración de electrolito en el medio como la presencia del campo externo vuelven a ejercer un efecto directo sobre la velocidad de sedimentación de las partículas

y, al igual que pasaba con las partículas de magnetita, el efecto del campo magnético es mucho más significativo que el de la variación de $[\text{KNO}_3]$ (nótese que, como decíamos antes, la decantación o sedimentación de las partículas mixtas sigue tendencias completamente diferentes

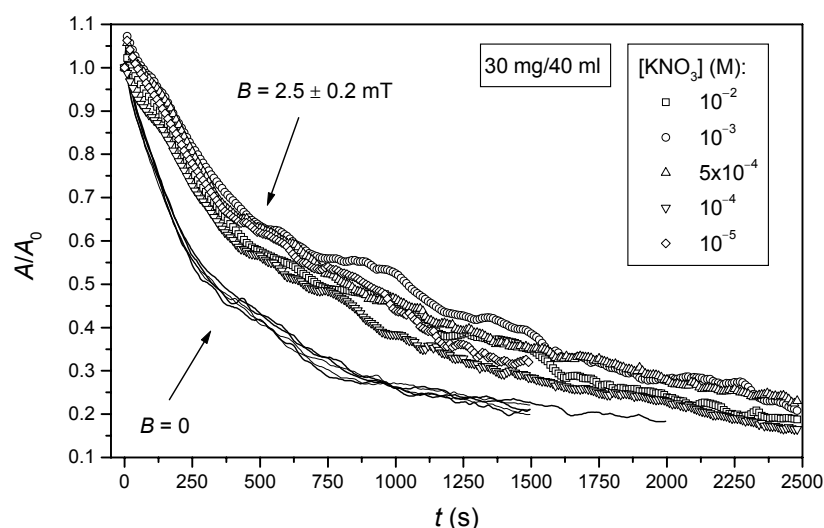


Figura 7.35: Absorbancia relativa, A/A_0 , en función del tiempo, de suspensiones de magnetita/PLA para las concentraciones de KNO_3 indicadas y pH natural, en presencia y en ausencia de un campo magnético aplicado.

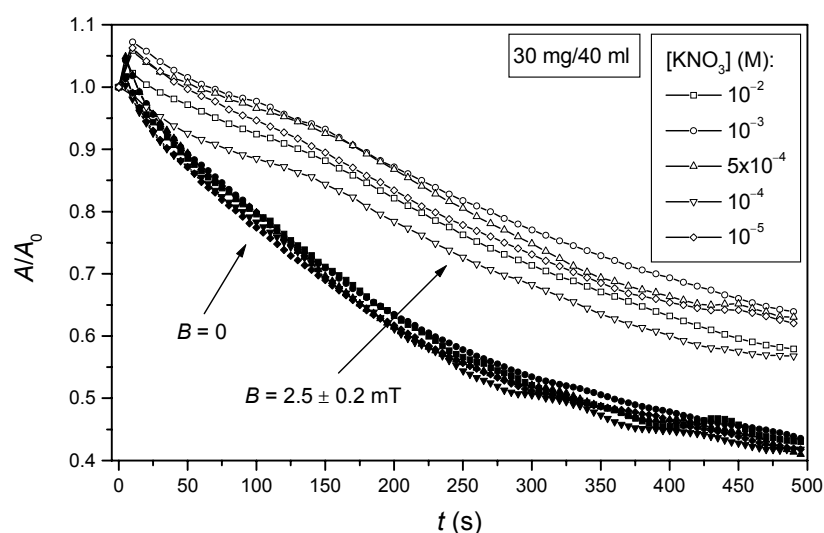


Figura 7.36: Detalle de los primeros 500 segundos de las curvas de la Figura 7.35.

en ausencia y en presencia de un campo magnético externo). Fijándonos en la forma de las curvas experimentales, ahora podemos distinguir cuatro regiones diferentes en cada una de ellas,

correspondientes a respectivas etapas del proceso de sedimentación. En la primera se produce un aumento inicial de A/A_0 hasta alcanzar un máximo, aproximadamente a los 5 s para las curvas obtenidas sin campo y a los 10 segundos para las obtenidas en presencia de B , indicativo claro de la formación de agregados de partículas en los instantes iniciales del proceso de sedimentación. Nótese que este mismo efecto se encontró para los núcleos magnéticos. La segunda etapa -correspondiente a los instantes siguientes una vez alcanzado el máximo- se caracteriza por un decrecimiento aproximadamente lineal de A/A_0 con el tiempo. A continuación, en la tercera etapa se produce una disminución brusca de la absorbancia en forma exponencial, hasta que se alcanza la estabilización final en la cuarta región, donde la disminución de la absorbancia es muy lenta.

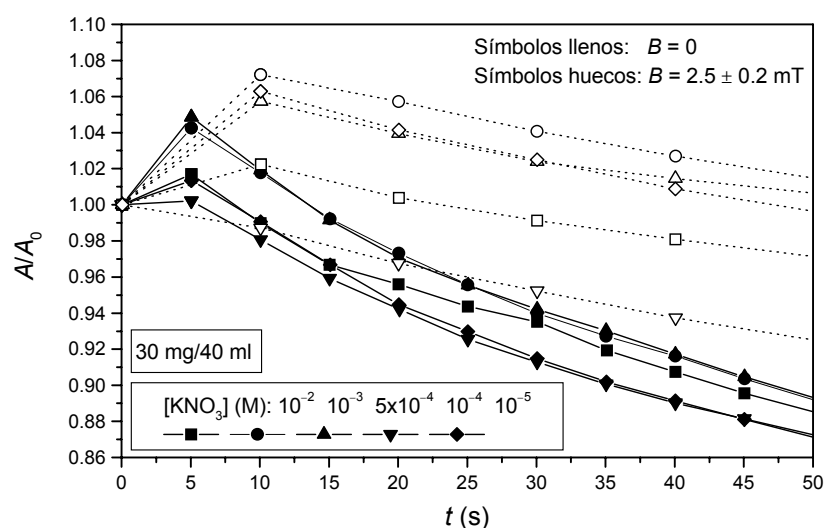


Figura 7.37: Detalle de los primeros 50 segundos de las curvas de la Figura 7.35.

Al igual que en el trabajo precedente con las otras partículas, extraeremos información cualitativa y cuantitativa acerca del comportamiento de las partículas coloidales mixtas en suspensión estudiando, a partir de las curvas experimentales, las pendientes iniciales (de bajada) y las zonas de caída brusca, mediante ajustes de rectas y de funciones exponenciales decrecientes de primer orden, respectivamente (nótese que los ajustes de curvas exponenciales decrecientes a los datos no dan cuenta de las pendientes iniciales). Recordemos que la ecuación de una curva exponencial decreciente de primer orden viene dada, en términos de las variables A/A_0 y t , por la expresión:

$$\frac{A}{A_0} = y_0 + C_1 e^{-\frac{t}{\tau}} \quad [7.13]$$

donde y_0 es el desplazamiento en el eje Y, C_1 la amplitud y τ el tiempo característico -constante denominada también tiempo de relajación o decaimiento-, que indica cómo de abrupta es la caída de la absorbancia, ya que un τ más pequeño corresponde a una curva más escarpada. La ley anterior se podría haber enunciado en términos de la constante de decaimiento, definida como $\lambda = 1/\tau$, y, al igual que cuando se estudia la desintegración radiactiva, el tiempo para el cual se ha producido una reducción a la mitad del valor de A/A_0 (es decir, el valor de t para el cual se cumple que $(A/A_0 - y_0)/C_1 = 0.5$) viene dado por: $t_{50\%} = (\ln 2)/\lambda = \tau \ln 2 \cong 0.693\tau$. Por tanto, salvo constantes, los tiempos $t_{50\%}$ y τ son equivalentes.

Nótese que, a diferencia del comportamiento exhibido por los núcleos de magnetita, ya no es evidente la formación de agregados de partículas en instantes avanzados del proceso de agregación (con las partículas de magnetita se producían en el intervalo [400, 1100] segundos para $B = 0$ -véanse las Figuras 7.9 y 7.15- y en el intervalo [300, 3250] segundos para $B \neq 0$ -Figuras 7.21, 7.26 y 7.31-). Sin embargo, como se verá más adelante en la comparación entre las curvas con y sin campo, se redescubre este efecto para las partículas mixtas pero con mucha menor intensidad que con los núcleos magnéticos.

En la Figura 7.38 se presentan las pendientes de bajada para los primeros 100 s a partir del máximo inicial, situado próximo al instante 5 ó 10 s, según la curva. La figura indica, en primer lugar, que en el intervalo de concentraciones ensayado, la concentración de KNO_3 tiene escaso efecto sobre la estabilidad, y sólo es notable el hecho de que, como preveíamos, podemos usar campos magnéticos para controlar la estabilidad de las suspensiones de partículas compuestas. Así, la pendiente inicial es aproximadamente la mitad (en valor absoluto) cuando hay campo aplicado. Un examen cuidadoso de los datos de esta Figura parece sugerir que la concentración 0.5 mM de KNO_3 separa dos regiones de comportamientos ligeramente diferentes y opuestos con y sin campo. Para esta concentración $|P|$ es mínimo con campo y máximo si $B = 0$; recordemos que una ligera inestabilidad coloidal (P negativa) favorece el acercamiento de las

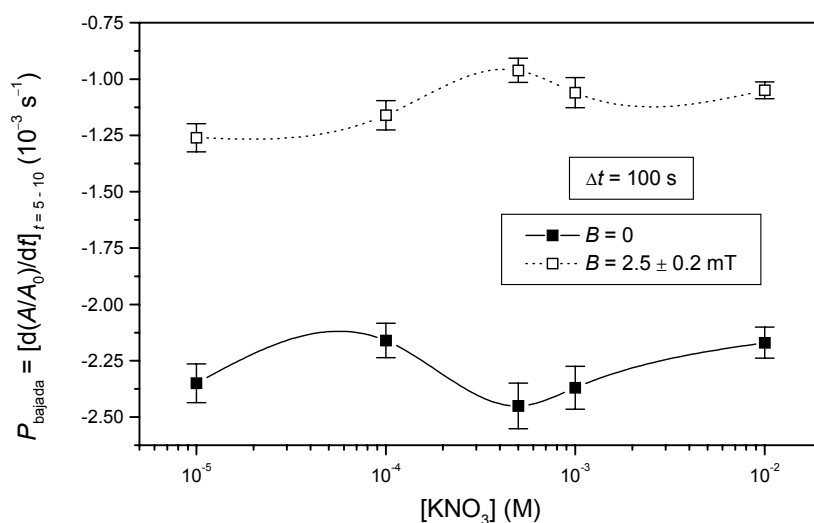


Figura 7.38: Pendientes iniciales de bajada (desde el máximo inicial, próximo a los 5 ó 10 s, según la curva) para los primeros 100 s, de las curvas de absorbancia relativa en función del tiempo de la Figura 7.35.

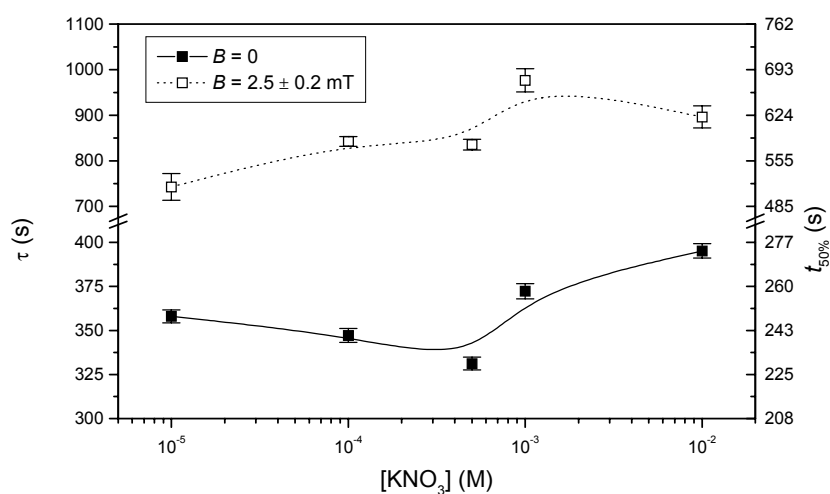


Figura 7.39: Tiempo de relajación, τ , y tiempo de reducción al 50% (véase la ec. [7.13]) de las curvas exponenciales decrecientes de ajuste a los datos experimentales de la Figura 7.37.

partículas a distancias suficientes como para que su interacción magnética sea significativa. Si este acercamiento ocurre mejor cuando la concentración es 5 mM ($|P|$ máximo sin campo), a esta concentración podemos esperar la mayor atracción dipolar magnética ($|P|$ mínimo con campo).

La tercera zona de estudio de las curvas de la Figura 7.35 es la de la caída exponencial. Como ya dijimos antes, hemos ajustado curvas exponenciales decrecientes de primer orden (véase la ec. [7.13]) a los datos experimentales. En la Figura 7.39 mostramos los resultados obtenidos en términos del tiempo de decaimiento, τ , o del tiempo de reducción al 50%, $t_{50\%}$. Si recordamos que un valor de τ mayor corresponde a una caída más suave de la curva (suspensión más estable) podemos volver a afirmar que las suspensiones en presencia de un campo magnético externo son más estables que en ausencia del mismo. Por otro lado, el efecto de la concentración presenta un comportamiento similar al discutido para las pendientes iniciales: cuando no hay campo, τ es más corto (el sistema se desestabiliza más fácilmente) para $[\text{KNO}_3] \sim 0.5 \text{ mM}$. Al aplicar el campo, la estructuración es máxima (τ máximo) para una concentración próxima (no exactamente igual) de KNO_3 , en concreto, 1 mM.

7.7.2. Estabilidad de las suspensiones de magnetita/PLA: efectos del pH y el campo magnético.

Continuamos el estudio de la estabilidad de las partículas mixtas con la evaluación del efecto del pH del medio para una concentración 1 mM de KNO_3 , tanto en ausencia como en presencia de un campo magnético externo aplicado. La Figura 7.40 muestra las curvas experimentales de variación temporal de A/A_0 , para suspensiones de magnetita/PLA con concentración de partículas 30 mg/40 ml y una concentración moderada de KNO_3 (10^{-3} M), a diversos pH, en presencia y ausencia de un campo magnético externo de valor $B = 2.5 \pm 0.2 \text{ mT}$, aplicado en sentido contrario a la gravedad. La Figura 7.41 incluye las pendientes iniciales de bajada calculadas a partir del máximo inicial y utilizando los primeros 100 segundos. La capacidad del campo para reducir $|P|$ disminuyendo, por tanto, la velocidad de sedimentación, es clara en esta figura. Por su parte, dado que el punto isoeléctrico de las partículas compuestas (Figs. 5.12 y 5.13) está en torno a 5.2, la evolución de la carga superficial con el pH en la zona mostrada explica el máximo en P (mínimo en $|P|$) observado a ese pH, con independencia de que el campo esté o no aplicado: la agregación es importante en pH_{iep} por lo que la absorbancia tendrá una componente creciente con el tiempo que la hace disminuir más lentamente. Como ya mencionamos en el caso de la magnetita, el pH, en combinación con la aplicación de campos

magnéticos, permite un gran control de la estabilidad de estas suspensiones.

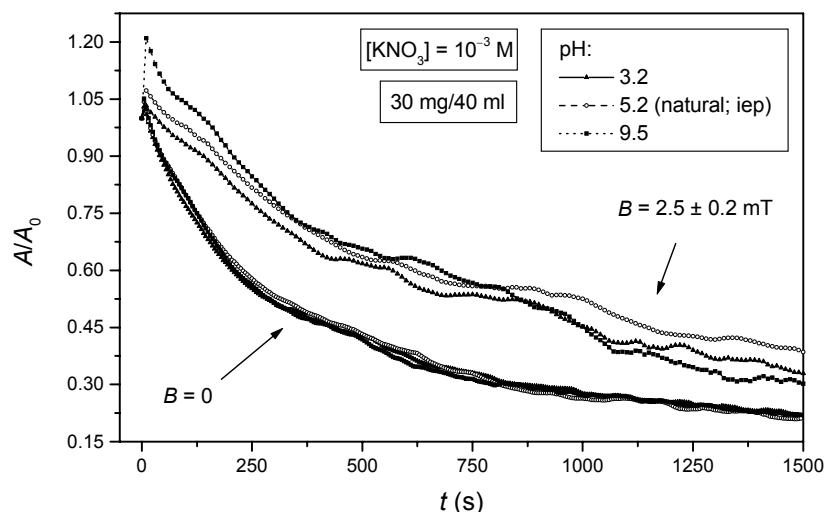


Figura 7.40: Absorbancia relativa, A/A_0 , en función del tiempo, de suspensiones de magnetita/PLA para diferentes valores de pH, y en presencia y ausencia de un campo magnético aplicado. Fuerza iónica: 10^{-3} M KNO_3 .

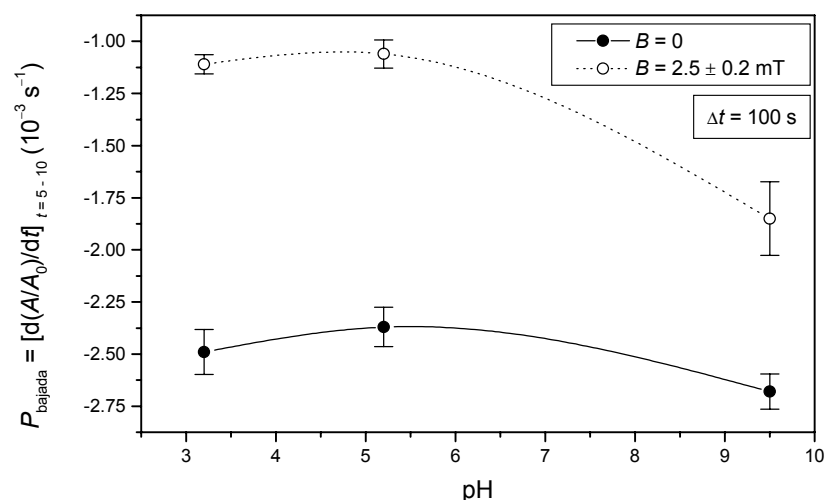


Figura 7.41: Pendientes iniciales de bajada (desde el máximo inicial, próximo a los 5 ó 10 s, según la curva) para los primeros 100 s, de las curvas de absorbancia relativa en función del tiempo de la Figura 7.40.

El comportamiento de las suspensiones en la tercera etapa del proceso de sedimentación (la cual se produce en instantes muy avanzados desde su comienzo) se ha estudiado mediante un ajuste de curvas exponenciales decrecientes de primer orden (ec. [7.13]) a los datos

experimentales de la Figura 7.41. Los resultados se muestran en términos del parámetro τ (y $t_{50\%}$) en la Figura 7.42. En este caso, la curva sin campo tiene un máximo en las proximidades de pH 5.2 (el pH_{iep} de las partículas), y es decreciente para valores de pH que se alejan de aquel. Se trata precisamente de la misma forma que exhiben las pendientes iniciales de bajada para $B = 0$ (Figura 7.41), y se podría explicar usando idénticos argumentos.

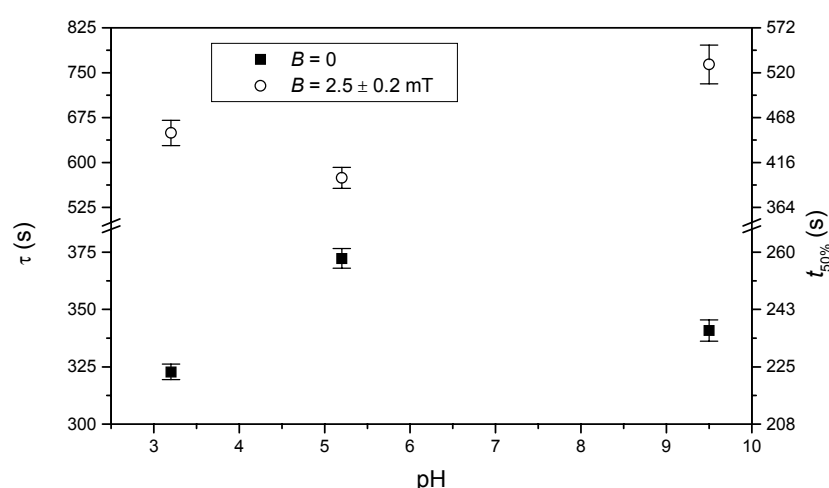


Figura 7.42: Tiempo de relajación, τ , y tiempo de reducción al 50% (véase la ec. [7.13]) de las curvas exponenciales decrecientes de ajuste a los datos experimentales de la Figura 7.40.

Los valores de τ obtenidos en presencia del campo magnético son mayores que en su ausencia en todo el intervalo de pH, un resultado esperado. Es igualmente explicable que τ sea mínimo cuando $B \neq 0$ y se está en el punto isoeléctrico. Ya hemos mencionado que la ausencia de interacción repulsiva entre las dobles capas favorece la agregación magnética. Los agregados serán mayores en tal caso -comparados con los que se produzcan para partículas cargadas con cualquier signo- y su sedimentación más rápida, es decir, con menor τ .

7.8. Curvas de energía potencial de interacción. Comparación con datos experimentales.

Terminamos este capítulo con el cálculo de las curvas de energía potencial de interacción entre pares de partículas en suspensión según las teorías DLVO y DLVO-extendida, así como con la comparación entre aquellas y los datos experimentales. También investigaremos el efecto

de la inclusión del potencial magnético en el potencial total de interacción entre pares de partículas -para los dos coloides ferrimagnéticos-. Esto nos permitirá cuantificar los argumentos cualitativos que hemos empleado anteriormente.

No disponemos de datos experimentales de las componentes γ de los distintos sólidos según varían el pH y la fuerza iónica del medio, con los cuales poder realizar exactamente el cálculo de los potenciales LW y AB en todas las situaciones estudiadas. Por ello, admitiremos, de acuerdo con los resultados experimentales para otros coloides, que dichas componentes (γ^{LW} , γ^+ y γ^-) varían poco. En particular, para las ferritas de cobalto y níquel -véase de Vicente y cols., 2000; Plaza y cols., 2000- las componentes LW y electrón receptor (γ^{LW} y γ^+) son constantes, mientras que la electrón donante (γ^-) varía muy poco de valor -en los intervalos ensayados de concentraciones y pH- por lo que los potenciales totales de interacción entre parejas de partículas apenas variarán por efecto del cambio en los potenciales LW y AB. En estas condiciones, en lo que sigue, se han calculado (como primera aproximación) los potenciales LW y AB con los valores de las componentes gamma de los diversos sólidos que se presentan en el Capítulo 6.

Tabla 7.4: Constantes de Hamaker, A , de los coloides magnetita, magnetita/PLA y PLA, calculadas según la ecuación [7.4].

Coloide	A (J)
Magnetita	$(1.02 \pm 0.17) \times 10^{-20}$
Magnetita/PLA	$(6.6 \pm 1.0) \times 10^{-21}$
PLA	$(4.2 \pm 0.7) \times 10^{-21}$

En la Tabla 7.4 se muestran las constantes de Hamaker de los coloides de interés inmersos en agua, calculadas según la ecuación [7.4]. Estos valores fueron los empleados en el cálculo del potencial atractivo de Lifshitz-van der Waals, V^{LW} (ec. [7.3]). Por su parte, en la Figura 7.43 mostramos las curvas de energía potencial de interacción entre pares de partículas de PLA, en función de la distancia de separación, H , entre sus superficies, para diferentes valores de pH y

una fuerza iónica de 10^{-3} M KNO_3 , según las teorías DLVO (ec. [7.1]) y DLVO-extendida (ec. [7.8]). Como puede verse, la inclusión del término AB en el potencial sólo se manifiesta para distancias muy pequeñas entre las partículas, hecho esperado debido al muy corto alcance de las interacciones ácido/base. Para distancias H superiores a aproximadamente 2.5 nm, las

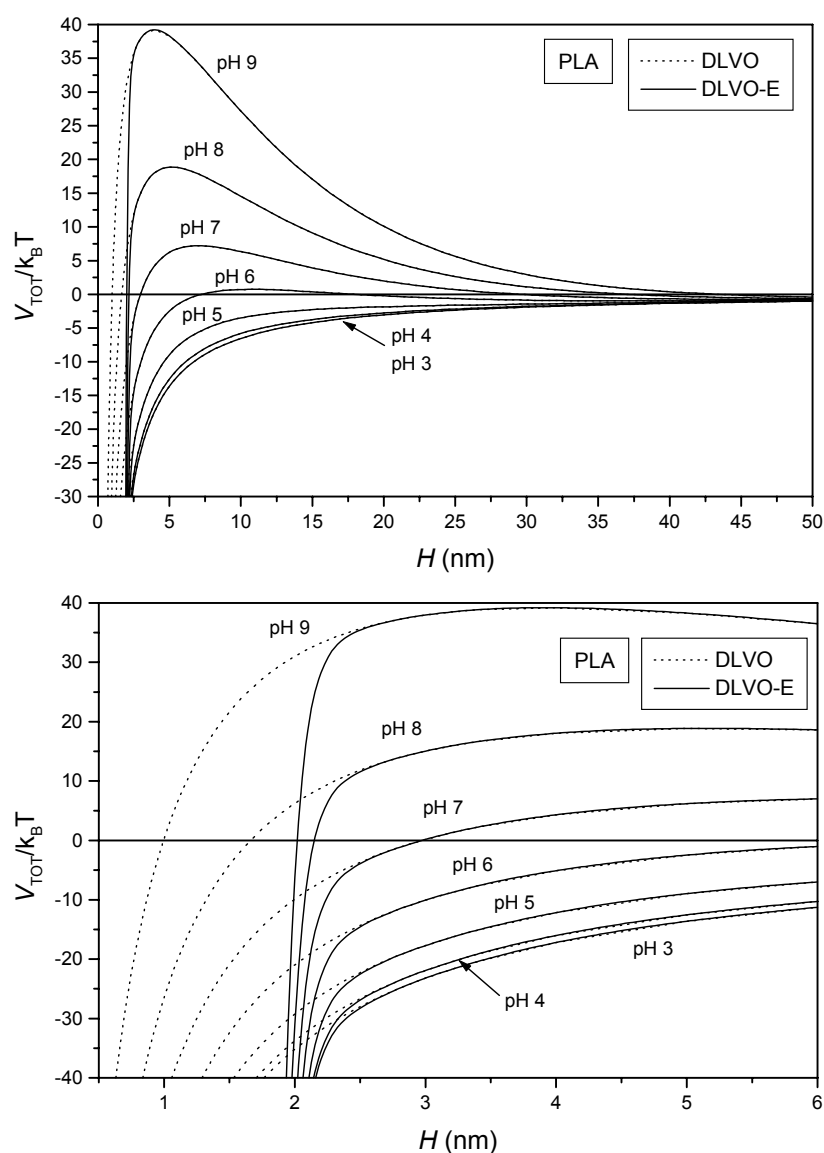


Figura 7.43: Curvas de energía potencial de interacción entre partículas de PLA, en función de la distancia de separación, H , entre las superficies de las partículas, para diferentes valores de pH y una fuerza iónica de 10^{-3} M KNO_3 . Líneas discontinuas: modelo clásico DLVO; líneas continuas: teoría DLVO-extendida. La parte inferior es un detalle del comportamiento a cortas distancias.

evaluaciones DLVO extendida y clásica del potencial de interacción prácticamente coinciden. Aunque no disponemos de datos experimentales de estabilidad del PLA en las condiciones de la Figura 7.43, nos pareció interesante incluirla porque pone de manifiesto que la repulsión entre partículas es mínima cuando el pH está próximo a 3, y aumenta según nos movemos hacia valores más básicos, por lo que las partículas son menos estables para tales pH, correspondientes al pH_{iep} de dicho coloide (véanse las Figuras 5.9 y 5.10). Por otro lado, se ve cómo el potencial AB disminuye el valor del potencial DLVO, haciendo negativo (atractivo) el potencial total de interacción (DLVO-extendido) en todos los casos para distancias inferiores a ~ 2 nm, lo cual es consecuencia del carácter hidrófobo de dicho material (véase el Capítulo 6).

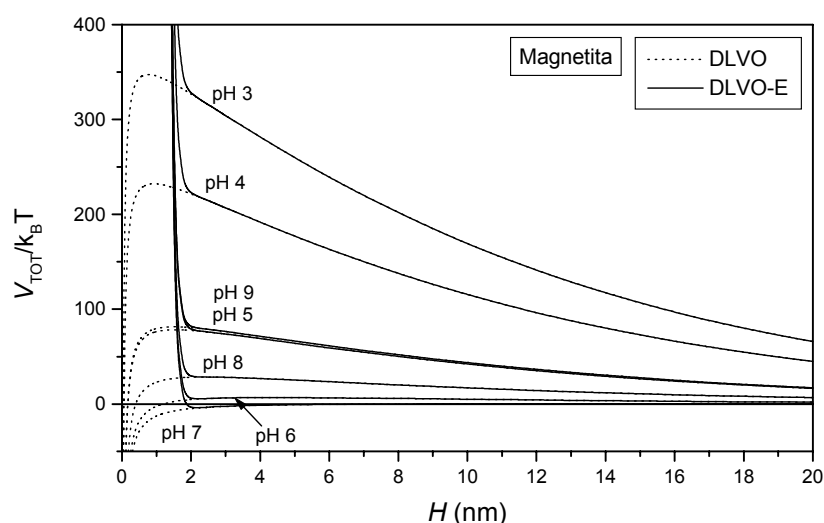


Figura 7.44: Curvas de energía potencial de interacción entre partículas de magnetita, en función de la distancia de separación, H , entre sus superficies, para diferentes valores de pH y una fuerza iónica de 10^{-3} M KNO_3 . Líneas discontinuas: modelo clásico DLVO; líneas continuas: teoría DLVO-extendida.

En la Figura 7.44 mostramos las curvas de energía potencial de interacción entre pares de partículas de magnetita, en función de la distancia de separación, H , entre sus superficies, para diferentes valores de pH y una fuerza iónica de 10^{-3} M KNO_3 , según las teorías DLVO y DLVO-extendida; y en la Figura 7.45, detalles de la anterior para distancias de separación cortas y pequeños valores del potencial de interacción. Sea cual fuere el modelo empleado, está claro que nuestros datos de estabilidad de la magnetita pueden explicarse a través de los cálculos de los

potenciales. En efecto: la repulsión entre partículas es mínima cuando el pH se encuentra dentro del intervalo 6–7 (más próximo a 7), y aumenta ya nos movamos tanto hacia valores más ácidos como hacia valores más básicos, por lo que podemos concluir que la zona de baja estabilidad de las partículas de magnetita se encuentra dentro de dicha región de pH (véanse las Figuras 7.12, 7.14, 7.23, 7.24, 7.44 y 7.45). En este caso, para distancias, H , superiores a ~ 2.1 nm, las evaluaciones DLVO extendida y clásica del potencial de interacción prácticamente coinciden, resultado muy parecido al obtenido con el PLA. Sin embargo, la inclusión del término AB en el potencial DLVO aumenta su valor, en lugar de disminuirlo como ocurría antes, haciendo, en consecuencia, positivo (repulsivo) el potencial total de interacción (DLVO-extendido) en todos los casos, para distancias inferiores a ~ 1.8 nm, lo cual es consecuencia del carácter hidrófilo de dicho material (véase el Capítulo 6). Al igual que con el coloide PLA, no presentamos una recreación de las curvas potenciales para el caso de la variación de la concentración de electrolito indiferente, pues para este trabajo no se realizó un estudio de la evolución del potencial ζ en tales condiciones (para una primera inspección véase: Arias y cols., 2000; Arias Mediano y cols, 2000).

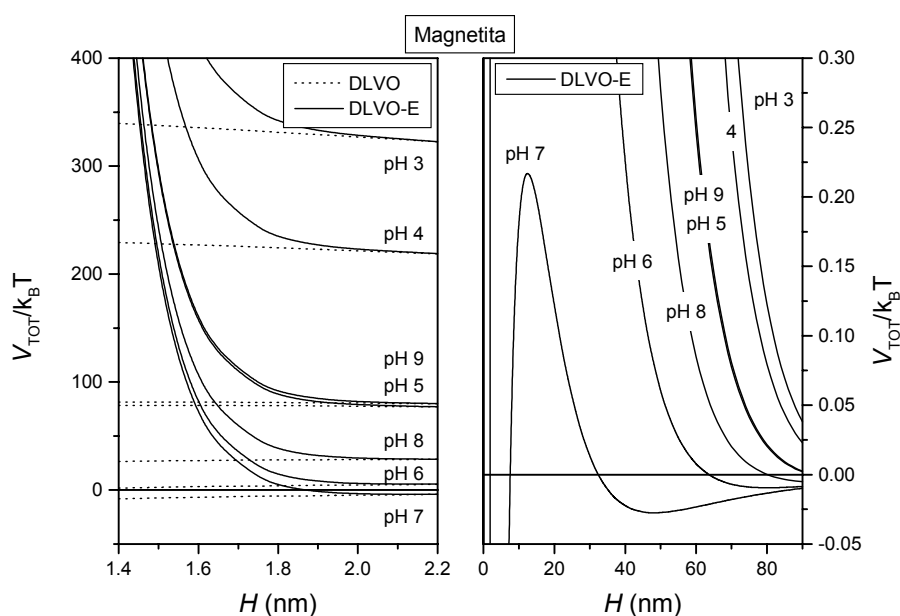


Figura 7.45: Detalles de la figura anterior para cortas distancias (izquierda) y pequeños valores del potencial de interacción entre partículas (derecha).

Según comentamos al principio del capítulo, todavía podemos obtener una gráfica cuantitativa de la cinética de la agregación de partículas, más completa que la anterior (véanse las Figs. 7.44 y 7.45), si evaluamos el efecto de la presencia de un campo magnético externo

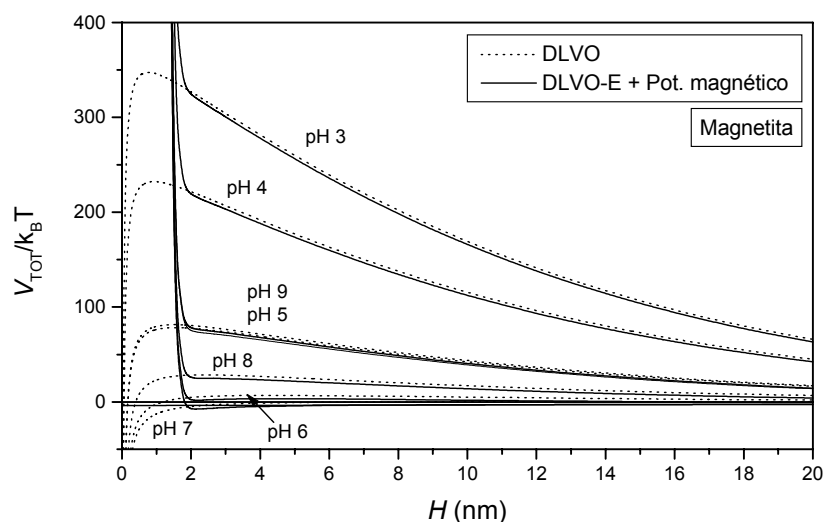


Figura 7.46: Curvas de energía potencial total de interacción entre partículas de magnetita, en función de la distancia de separación, H , entre sus superficies, para diferentes valores de pH, una fuerza iónica de 10^{-3} M KNO_3 y la presencia o no de un campo magnético externo. Líneas discontinuas: ausencia de campo; líneas continuas: $B = 2.5$ mT.

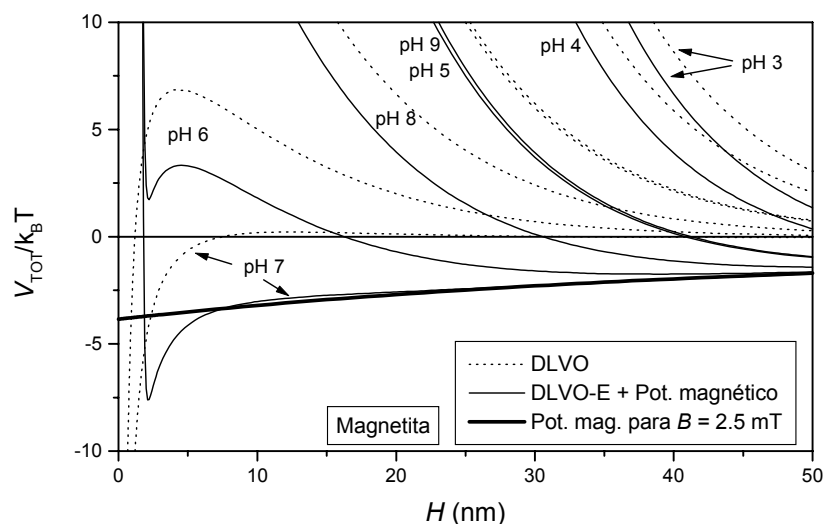


Figura 7.47: Detalle de la figura anterior, donde se aprecia el potencial magnético de interacción entre partículas calculado para un campo externo de valor $B = 2.5$ mT.

añadiendo el potencial magnético atractivo entre partículas (ec. [7.9]) a los calculados anteriormente, DLVO y DLVO-extendido (ecs. [7.1] y [7.8], respectivamente), de modo que el potencial total de interacción entre parejas de partículas vendrá dado por la expresión [7.10]. La Figura 7.46 muestra la variación del potencial total con la distancia, H , para una concentración 10^{-3} M de KNO_3 y los pH investigados, así como un campo magnético externo de valor $B = \mu_0 H = 2.5$ mT, y la Figura 7.47 corresponde a un detalle de la anterior para pequeños valores del potencial total (para ser breves, sólo hemos utilizado el modelo DLVO-extendido para considerar las interacciones no magnéticas, principalmente teniendo en cuenta el corto alcance de las interacciones ácido-base, que hace indistinguibles a largas distancias ambas aproximaciones, la DLVO clásica y la extendida). Como puede observarse, la presencia del campo magnético reduce la repulsión electrostática de las dobles capas eléctricas y, de hecho, conduce a una atracción neta cuando las partículas están suficientemente alejadas; esta distancia mínima de atracción depende del pH del medio (también depende de la fuerza iónica que apantalla la carga superficial; véase Plaza y cols., 2001, para el caso de una ferrita de níquel). En conclusión, la formación de agregados débiles se ve favorecida de esta manera por el campo magnético, principalmente porque el orden de magnitud de las atracciones magnéticas está típicamente por debajo del de las fuerzas electrostáticas. Así, a pesar de que en los fluidos magnetorreológicos sometidos a la acción de un campo magnético externo se forman estructuras complejas de partículas, la teoría DLVO, modificada para tener en cuenta las interacciones dipolares magnéticas, puede proporcionar una explicación cualitativa satisfactoria del comportamiento macroscópico observado (Gómez-Lopera y cols., 2000; Plaza y cols., 2000, 2001).

En cuanto al comportamiento teórico de las partículas mixtas, en la Figura 7.48 se muestran sus curvas de energía potencial de interacción en función de la distancia de separación, H , para diferentes valores de pH y una fuerza iónica de 10^{-3} M KNO_3 , según las teorías DLVO y DLVO-extendida; y en la Figura 7.49, detalles de la anterior para distancias de separación cortas y pequeños valores del potencial de interacción.

De nuevo, nuestros datos de estabilidad para este coloide pueden explicarse a través de

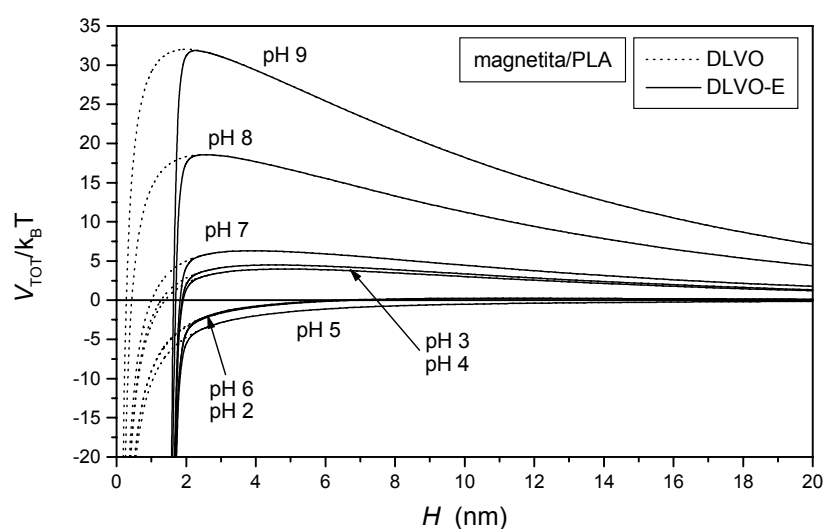


Figura 7.48: Curvas de energía potencial de interacción entre partículas de magnetita/PLA, en función de la distancia de separación, H , entre sus superficies, para diferentes valores de pH y una fuerza iónica de 10^{-3} M KNO_3 . Líneas discontinuas: modelo clásico DLVO; líneas continuas: teoría DLVO-extendida.

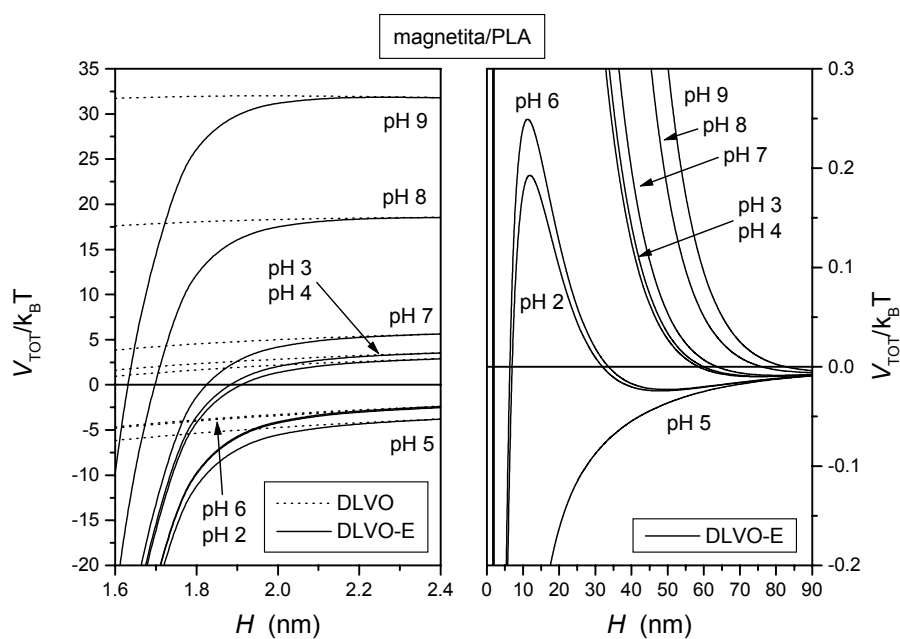


Figura 7.49: Detalles de la figura anterior para cortas distancias (izquierda) y pequeños valores del potencial de interacción entre partículas (derecha).

los cálculos de los potenciales: la repulsión entre partículas es mínima cuando el pH se encuentra próximo a 5, y aumenta cuando nos desplazamos tanto hacia valores más ácidos como hacia

valores más básicos, por lo que la zona de baja estabilidad de las partículas mixtas corresponderá a tales pH (véanse las Figuras 7.40, 7.41, 7.48 y 7.49). Como puede verse, para distancias superiores a ~ 2.3 nm (similares a las correspondientes a los otros dos coloides) las evaluaciones DLVO extendida y clásica del potencial son indistinguibles. Ahora, el término AB del potencial DLVO disminuye su valor (como ocurría con el PLA), haciendo negativo (atractivo) el potencial total de interacción (DLVO-E) en todos los casos, para distancias inferiores a ~ 1.6 nm, como consecuencia del carácter hidrófobo del material (véase el Capítulo 6).

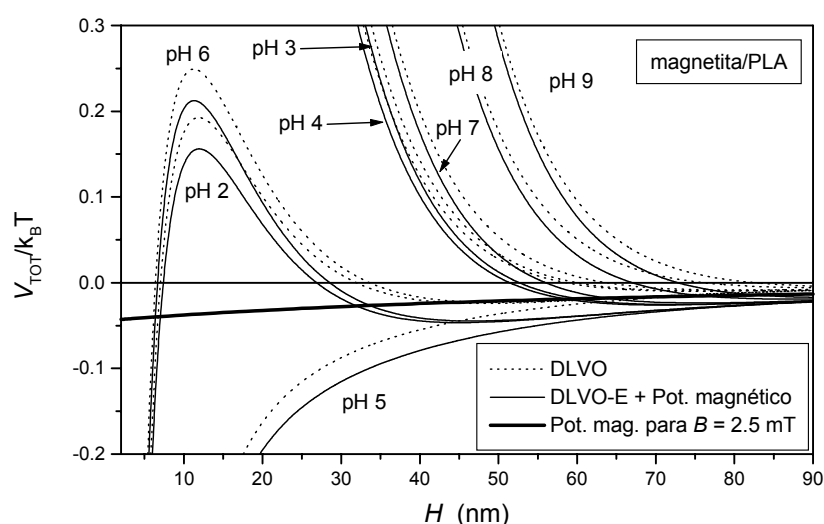


Figura 7.50: Curvas de energía potencial total de interacción entre partículas de magnetita/PLA, en función de la distancia de separación, H , entre sus superficies, para diferentes valores de pH, una fuerza iónica de 10^{-3} M KNO_3 y la presencia o no de un campo magnético externo. Líneas discontinuas: ausencia de campo; líneas continuas: $B = 2.5$ mT. Línea gruesa: potencial magnético de interacción para un campo externo de valor $B = 2.5$ mT.

Por último, hemos evaluado el efecto de la presencia de un campo magnético externo sobre las partículas mixtas añadiendo el potencial magnético atractivo entre ellas (ec. [7.9]) al potencial DLVO-extendido (ec. [7.8]). La Figura 7.50 muestra la variación del potencial total con la distancia, H , para una concentración 10^{-3} M de KNO_3 y los pH investigados, así como un campo magnético externo de valor $B = \mu_0 H = 2.5$ mT. Con línea más gruesa se dibuja el potencial magnético de interacción entre parejas de partículas. En este caso, su valor máximo (para $H = 0$) es unas 100 veces inferior al de la magnetita (véase la Figura 7.47), lo cual explica la muy

inferior respuesta al campo magnético del coloide mixto, hecho que ya pudimos comprobar al estudiar las curvas experimentales $A-t$ para este material (ver Figs. 7.35 y 7.40).

Esto no es extraño, pues, aprovechando los valores que obtuvimos en el Capítulo 4 para las constantes χ_α (susceptibilidad inicial) y β (constante de Rayleigh) de estos coloides, encontramos, respectivamente, los siguientes valores de las magnetizaciones de la magnetita y la magnetita/PLA para el campo magnético externo empleado: 8394.2 y 755.1 A/m. Vemos que la magnetización que adquieren las esferas de material compuesto es unas 10 veces menor que la que adquieren las de magnetita. Ahora bien, como el potencial magnético de interacción entre partículas viene afectado por el cuadrado de las cantidades anteriores, el resultado final es un potencial magnético de interacción para el coloide mixto unas 100 veces inferior al correspondiente al coloide de magnetita.

Por tanto, podemos terminar diciendo, como en el caso de la magnetita, que el campo magnético externo aplicado reduce la repulsión debida a las dobles capas eléctricas, conduciendo a una atracción neta cuando las partículas están suficientemente alejadas, pero favoreciéndose la formación de agregados todavía más débiles que en el caso de la magnetita (Gómez-Lopera y cols., 2000).

Si bien acabamos de concluir que el coloide de magnetita/PLA presenta -como esperábamos- una respuesta unas 100 veces inferior al de magnetita a la acción de un campo magnético externo, el hecho de que la respuesta no sea nula lo hace susceptible de su “manejo” desde el exterior del cuerpo (supuesto que definitivamente fuese viable la utilización de este sistema como medicamento inyectable) mediante campos suficientemente “elevados”, lo cual no es un gran problema, a priori, porque, en realidad, los valores requeridos son muy pequeños y tales campos magnéticos son fáciles de generar. Por otro lado, la estabilidad mostrada por todos los sistemas estudiados en disolución acuosa nos permite afirmar, sin lugar a dudas, que es lo suficientemente elevada como para que nuestra propuesta de sistemas inyectables que mejoran la direccionalidad del fármaco sea razonable.

Sin embargo, a pesar de que el material compuesto objeto de estudio de esta Memoria, muestra las características físicoquímicas y de estabilidad que nos propusimos, todavía será necesario que demostremos que es útil como vehículo de transporte de fármacos, es decir, que es capaz de adsorber en su superficie una cantidad suficiente de fármaco como para esperar una acción apreciable del mismo en el lugar diana. Esto será lo que encontraremos en el próximo capítulo.

BIBLIOGRAFÍA

-) Allen, L. H., Matijevic, E. (1969), *J. Colloid Interf. Sci.* **31**, 287.
 -) Arias, J. L., Gómez-Lopera, S. A., Gallardo, V., Delgado, A. V. (2000), “Synthesis and surface Characterization of Polyethyl-2-Cyanoacrylate Nanoparticles with Magnetic Core”, *IV Spanish-Portuguese Conference on Controlled Drug Delivery*, 17-20 septiembre, Vitoria-Gasteiz. Abstract Book , 53–54.
 -) Arias Mediano, J. L., Gómez-Lopera, S. A., Delgado, A. V., Arroyo, F. J. (2000), “Electrokinetic Properties of Magnetite/Biodegradable Polymer Core/Shell Particles”, *International Symposium on Electrokinetic Phenomena*, Dresden, Germany (Alemania).
 -) Chan, D. Y. C., Mitchell, D. J., Ninham, B. W., Pailthorpe, B. A. (1979), “Water”, Vol. 6, Ed. F. Franks, Plenum Press, New York.
 -) Christenson, H. K., Classon, P. M., Berg, J., Herder, P. C. (1989), *J. Phys. Chem.* **93**, 1472.
 -) de Vicente, J., Delgado, A. V., Plaza, R. C., Durán, J. D. G., González-Caballero, F. (2000), *Langmuir* **16**, 7954.
 -) Derjaguin, B., Landau, L. (1941), *Acta Physicochim. URSS* **14**, 633.
 -) Fuller, K. A. (1994), *J. Opt. Soc. Am. A* **11**, 3251.
 -) Gregory, J. (1981), *J. Colloid Interface Sci.* **83**, 138.
 -) Gómez-Lopera, S. A., Plaza, R. C., Delgado, A. V., González-Caballero, F. (2000), “Effect of Applied Magnetic Fields on the Stability of Colloidal Magnetite and Magnetite/Biodegradable Polymer (Core/Shell) Particles”, *International Symposium on Electrokinetic Phenomena*, MS’2000, Microwave Symposium 2000, Proceedings, Tetuan, Marruecos.
 -) Healy, T. W., Homola, A., James, R. O. (1978), *Faraday Soc. Disc.* **65**, 156.
 -) Hunter, R. J. (1981), “Zeta Potential in Colloid Science. Principles and Applications”, Academic Press, London.
 -) Hunter, R. J. (2001), “Foundations of Colloid Science”, second ed., Oxford University Press, Oxford.
 -) Israelachvili, J. (1992), “Intermolecular & Surface Forces”, Academic Press, London.
 -) Laskowski, J. S., Pugh, R. J. (1992), en “Colloid Chemistry in Mineral Processing”, Eds. J. S.
-

Laskowski, J. Ralston, Elsevier, Amsterdam.

-) LeNeveu, D. M., Rand, R. P., Parsegian, V. A., Gingell, D. (1977), *Biophys. J.* **18**, 209.
 -) Mackowski, D. W. (1994), *J. Opt. Soc. Am. A* **11**, 2851.
 -) Melville, J. B., Matijevic, E. (1978), “Foams”, Ed. R. J. Akers, Academic Press, London.
 -) Pashley, R. M. (1992), en “Colloid Chemistry in Mineral Processing”, Eds. J. S. Laskowski, J. Ralston, Elsevier, Amsterdam.
 -) Plaza, R. C., Gómez-Lopera, S. A., Delgado, A. V. (2000), “Colloidal Stability of Magnetorheological Suspensions”, *International Symposium on Electrokinetic Phenomena*, Dresden, Germany (Alemania).
 -) Plaza, R. C., de Vicente, J., Gómez-Lopera, S., Delgado, A. V. (2001), “Stability of Dispersions of Colloidal Nickel Ferrite Spheres”, *J. Colloid Interface Sci.* **242**, 306–313.
 -) Plaza, R. C., Quirantes, A., Delgado, A. V. (2002), *J. Colloid Interface Sci.* **252**, 102–108.
 -) Rosensweig, R. E. (1985), “Ferrohydrodynamics”, Cambridge Univ. Press, Cambridge, UK.
 -) Skavarla, J., Kmet, S. (1991), *Int. J. Min. Processing* **32**, 111.
 -) van Olphen, H. (1977), “Clay Colloid Chemistry”, Wiley, New York.
 -) van Oss, C. J., Chaudhury, M. K., Good, R. J. (1988), *Chem. Rev.* **88**, 927.
 -) van Oss, C. J., Giese, R. F., Constanzo, P. M. (1990), *Clays & Clay Min.* **38**, 151.
 -) Verwey, E. J. W. y Overbeek, J. Th. G. (1948), “Theory of stability of lyophobic colloids”, Elsevier, Amsterdam.
 -) Viser, J. (1972), *Adv. Colloid Interface Sci.* **3**, 331.
 -) Warren, L. J. (1984), “Principles of mineral flotation”, Eds. M. H. Jones, J. T. Woodcock, Australasian Inst. Mining and Metallurgy.
 -) Yaminski, V. W., Yuschenko, V. S., Amelina, E. A., Shchukin, E. D. (1983), *J. Colloid Interface Sci.* **96**, 301.
 -) Yuschenko, V. S., Yaminski, V. W., Shchukin, E. D. (1983), *J. Colloid Interface Sci.* **96**, 307.
-

CAPÍTULO 8

APLICACIÓN:

ADSORCIÓN DEL FÁRMACO

21-FOSFATO DISÓDICO DE

BETAMETASONA

8. APLICACIÓN: ADSORCIÓN DEL FÁRMACO 21-FOSFATO DISÓDICO DE BETAMETASONA.

8.1. Introducción.

En este último capítulo de la Memoria de Tesis pretendemos dirigir nuestro estudio al campo de la aplicación farmacéutica, que constituye, en definitiva, la justificación y objetivo últimos del trabajo. Siguiendo en la tónica general de su desarrollo, en las páginas que restan presentaremos un estudio comparativo de los tres tipos de coloides (magnetita, PLA y magnetita/PLA) para cada una de las situaciones investigadas. Nuestra idea de partida es que la gran superficie de estas partículas puede permitir que adsorban cantidades significativas de diferentes fármacos (El-Egakey y Speiser, 1982). Aunque, como ya se ha mencionado alguna vez, nuestro objetivo es más amplio, dado que este incluye la posibilidad de incorporar el fármaco en el propio proceso de producción de las partículas (que lo liberarían después de modo controlado, debido al carácter biodegradable del polímero), presentamos aquí resultados preliminares referentes a la interacción de cada uno de los tipos de coloide sintetizados con un glucocorticoide de amplio interés farmacéutico: el 21-fosfato disódico de betametasona (Sigma-Aldrich Química S.A., España).

Antes de introducimos de lleno en los resultados experimentales, no está de más que presentemos algunos comentarios generales acerca del principio activo que emplearemos. Relacionaremos dicho fármaco con los más modernos tratamientos antineoplásicos, es decir, tratamientos contra el cáncer, dado que se trata de un derivado de uno de los fármacos que recomienda la OMS para tales tratamientos, por su generalidad y bajo coste. De este modo habremos justificado su empleo, no sólo por el conocimiento del mismo dentro de nuestro grupo, gracias a trabajos previos, sino también por su interés como medicamento genérico.

8.1.1. Hormonas esteroideas y otros compuestos sintéticos esteroideos.

Como indica Di Cyan (1986), el campo de los esteroideos se ha expandido considerable y rápidamente en grado y en tipo, porque se pueden sintetizar esteroideos que, aunque se parecen a las hormonas, no tienen en el cuerpo ningún doble natural, pero ejercen un efecto comparable a los de las hormonas naturales.

De hecho, el término hormona esteroidea no es adecuado cuando se aplica a los esteroideos más recientemente sintetizados, que no tienen un doble en el cuerpo del hombre o de otros animales -como la prednisona. (Una *hormona*, por definición, es una sustancia con ciertas funciones y características, *secretada por las glándulas sin conductos*. La última parte de la definición no puede ser satisfecha por la prednisolona o por esteroideos similares, puesto que éstos no se secretan por las glándulas sin conductos o endocrinas).

Todas las hormonas, así como sus análogos sintéticos, tienen en común el núcleo ciclopentanofenantreno (véase la Figura 8.1). Aunque químicamente muy similares, en muchos casos un cambio estructural comparativamente pequeño produce sustancias que tienen efectos fisiológicamente diferentes, y que a menudo actúan sobre sistemas fisiológicos diferentes. En otros casos, ese pequeño cambio dará lugar simplemente a la agudización de ciertos efectos.

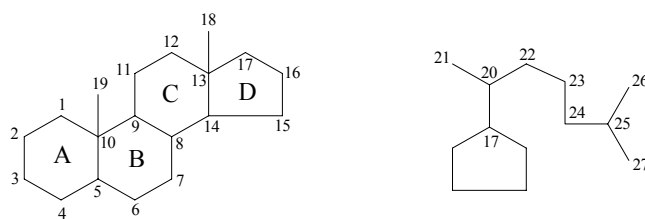


Figura 8.1: El núcleo ciclopentanofenantreno (Di Cyan, 1986).

Clasificación

La clasificación se convierte en un problema difícil a causa de (a) la superposición de los usos para los que estas sustancias se formulan, y (b) los múltiples propósitos para los que se emplean las hormonas o las sustancias sintéticas. En realidad, los esteroides pueden clasificarse por la estructura; sin embargo, este modo de clasificación resulta poco informativo acerca de su uso. La clasificación por su origen, como suprarrenal, también sería impropia porque, por ejemplo, cierto número de corticoesteroides suprarrenales no se encuentran en absoluto en la corteza suprarrenal (o adrenal), sino que sólo se parecen a las hormonas naturales encontradas en la corteza suprarrenal.

Por todas estas razones, las entradas en las tablas de las sustancias hormonales o de aquellas parecidas a las hormonas se llevan a cabo, en general, atendiendo a sus efectos farmacológicos predominantes. Incluso esta clasificación tiene sus disparidades: por ejemplo, el empleo de hormonas masculinas, es decir, andrógenos, ni se limita a los hombres ni a usos que traen consigo su efecto en las características del sexo.

Usos

Originariamente, el empleo de hormonas esteroides estuvo ampliamente basado en uno o más de los siguientes objetivos:

1. Complementar la progresiva disminución de la secreción de una hormona específica debido al envejecimiento biológico natural del organismo; en la menopausia, como ejemplo de tal disminución de la secreción, se emplea una hormona sexual femenina como complemento.
 2. Conseguir que el organismo disponga de una hormona específica, cuya secreción natural está inhibida a causa de una anomalía congénita o de desarrollo; el subdesarrollo de características del sexo secundarias masculinas es un ejemplo de secreción inhibida, en la que se emplea una hormona sexual masculina.
-

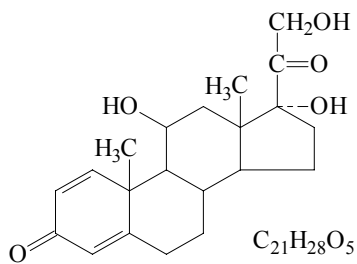
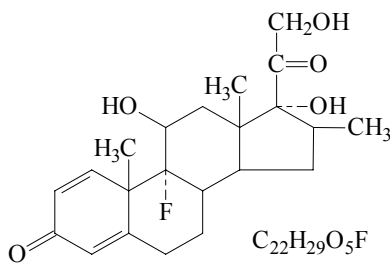
3. Para producir una inversión del balance hormonal en el tratamiento de enfermedades peculiares de un sexo; por ejemplo, en el caso del cáncer de mama, se administra una hormona sexual masculina, y en el cáncer de próstata, se emplea una hormona sexual femenina.
4. Para imitar una función natural.
5. Para retrasar una función fisiológica (así, el empleo de contraceptivos orales para retrasar la ovulación).

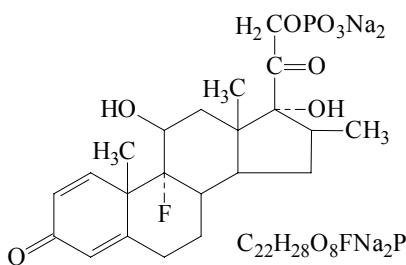
*Corticoesteroides suprarrenales, incluyendo agentes
antiinflamatorios, antialérgicos y antirreumáticos*

Desde el hallazgo en 1949 de que la cortisona mejora los síntomas de la artritis reumática, las hormonas corticoesteroides suprarrenales, y especialmente los análogos esteroides preparados sintéticamente, se han empleado con éxito en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, especialmente enfermedades del tejido de colágeno. El mismo efecto antiinflamatorio se asocia a su uso para la reducción de inflamaciones asociadas con enfermedades de la piel, alergia, asma y en enfermedades sistémicas como el lupus eritematoso diseminado, también una enfermedad de colágeno. En la Tabla 8.1 mostramos las principales características de los principios farmacológicos activos prednisolona, betametasona y 21-fosfato disódico de betametasona, que se encuentran dentro de este grupo.

Los inconvenientes de la cortisona, también compartidos en menor medida por la hidrocortisona, son debidos al ímpetu por la síntesis de sustancias esteroidales no nativas para el cuerpo pero que difieren un poco de la cortisona y la hidrocortisona, con el objeto de reducir los inconvenientes acompañantes al uso del último. Los efectos colaterales -especialmente los de la cortisona- son la retención de agua y sodio, la excreción de potasio, la pérdida de mineral de los huesos, que conduce a la osteoporosis y las fracturas, la hipertensión, a veces diabetes, cambios de personalidad o úlcera gástrica. La prednisona y la prednisolona, entre otros, son dos esteroides sintéticos que tienen los efectos de la cortisona, pero pocos o menos efectos colaterales graves.

Tabla 8.1: Prednisolona, betametasona y 21-fosfato disódico de betametasona (Di Cyan, 1986). Véase también la Figura 8.1. ϵ es el coeficiente de extinción o absorbancia de una solución óptica 1 M para un camino óptico, l , de 1 cm ($A = \epsilon cl$), y $E(1\%, 1\text{cm})$ es el coeficiente de extinción calculado como $1000a/b \times c$, donde a es la absorbancia, b el camino óptico de la luz a través de la celda (en cm) y c la concentración de la muestra.

Nombres y sinónimos	PREDNISOLONA; metacortandralona; Δ^1 -deshidro cortisol; delta F; Δ^1 -hidrocortisona; Δ^1 -deshidro cortisona; 1,4-pregnadieno-3,20-diona-11 β ,17 α ,21- triol; 11 β ,17 α ,21- trihidroxi-1,4-pregnadieno-3,20-diona	BETAMETASONA; 9 α -fluoro-16 β -metilprednisolona; 16 β -metil-11 β ,17 α ,21- trihidroxi-9 α -fluoro-1,4- pregnadieno-3,20-diona.
Fórmulas	 <chem>C21H28O5</chem>	 <chem>C22H29O5F</chem>
Peso molecular (dalton)	360.4	392.5
Punto de fusión (°C)	240 (se descompone)	240 (se descompone)
Máximo de absorción	242 m μ , $\epsilon = 15,000$, metanol	239 m μ , $E(1\%, 1\text{ cm}) = 390$, metanol

Nombres y sinónimos	FOSFATO DISÓDICO DE BETAMETASONA; 9 α -fluoro-16 β -metilprednisolona-21-fosfato disódico.
Fórmulas	 <chem>C22H28O8FNa2P</chem>
Peso molecular (dalton)	516.4
Punto de fusión (°C)	Se descompone
Máximo de absorción	241 m μ , agua

Mientras que las sustancias esteroideas sintéticas son superiores a la cortisona en cuanto a los

efectos colaterales disminuidos, no puede decirse que los efectos colaterales estén ausentes -varían en grado de una sustancia a otra-.

8.1.2. Fármacos esenciales para la terapia contra el cáncer según la Organización Mundial de la Salud.

La betametasona, fármaco o principio activo precursor del fosfato disódico de betametasona (su forma sal, obtenida para hacerlo soluble en disolución acuosa), no sólo se emplea como antiinflamatorio sino que también se utiliza como coadyuvante en diversos tratamientos antineoplásicos. Puesto que aquí se encuentra la mayor potencialidad del empleo actual de este fármaco, todavía en estudio, y es precisamente en este campo en el que nosotros entendemos con más futuro nuestra aportación experimental, relacionaremos y justificaremos a continuación el uso del mismo dentro de este moderno y todavía abierta parcela del conocimiento.

Priorización de los fármacos anticancerosos

La OMS ha agrupado los fármacos anticancerosos en tres niveles de prioridad (véase Benjamin y cols., 1996; Cancernet, 2003; Oncolink, 2003; Oncoweb, 2003; PDQ, 2003; Sikora y cols., 1999; Sobin y Fleming, 1989; WHO, 1994; World Health Organization, 1985, 1995, 1998a,b). La determinación de la prioridad de un fármaco dado se basa en su utilidad para tratar tumores de las categorías 1, 2 y 3¹ y la incidencia global de la respuesta de los tumores. La Tabla 8.2 muestra los efectos de la terapia sistémica en el tratamiento de los diez cánceres mundiales más comunes. Por desgracia, para la mayoría de estos tumores las respuestas positivas se limitan a la situación de adyuvante. Se han identificado 13 fármacos efectivos que proporcionan

¹ La *categoría 1* incluye aquellos cánceres en los que el tratamiento quimioterápico y/o mediante otras modalidades terapéuticas puede conducir a una vida normal para la mayoría de los pacientes; en los de *categoría 2*, la supervivencia media se mejora con los procedimientos anteriormente mencionados; finalmente se habla de *categoría 3* cuando se consigue mejoría en más del 20% de los pacientes. Hay otras dos categorías más: la *4*, en la cual se engloban los tumores que sufren un reforzamiento del control local mediante el empleo de la quimioterapia, y la *5*, la de aquellos tumores para los cuales la quimioterapia es inefectiva.

resultados beneficiosos frente a ciertos tumores comunes (Tabla 8.3, *prioridad 1*) con cuatro fármacos nuevos necesarios para el tratamiento de la leucemia. Así, pueden considerarse de *prioridad 1* unos 17 fármacos, por lo que estos son los esenciales. Al preparar esta lista de fármacos, sólo fueron aceptadas evidencias de beneficios de investigaciones clínicas científicamente válidas. Esto permitió la selección racional de los fármacos esenciales entre más de 100 preparaciones comerciales disponibles. Los 17 están ampliamente disponibles como preparaciones genéricas de coste relativamente bajo.

Tabla 8.2: Efecto de la terapia sistémica sobre los 10 cánceres más comunes a nivel mundial.

Cáncer	Categoría			
	1	2	3	5
Pulmón			+	
Estómago			+	
Mama		+	+	
Colorrectal		+	+	
Cerviz (cuello del útero)			+	
Cabeza y cuello			+	
Linfoma	+	+	+	
Hepatobiliar				+
Esófago			+	
Próstata			+	

Un segundo grupo de fármacos se lista con *prioridad 2*. Tienen beneficios bien documentados en ciertas situaciones clínicas. No son realmente esenciales, como cualquiera de los fármacos de la lista de *prioridad 1*; con frecuencia sus efectos son sólo paliativos. En realidad, sobre todo en entornos de bajos recursos, hay formas más baratas y simples de paliación, basadas en radioterapia o analgésicos.

Tabla 8.3: Lista de prioridades de fármacos para el cáncer. Categ. = Categoría; Gen = Genérico.

	Más de 10 cánceres	Categ. 1–2	Gen.		Más de 10 cánceres	Categ. 1–2	Gen.
<i>Prioridad 1</i>				<i>Prioridad 2</i>			
Bleomicina	+	+	+	Busulfán		+	+
Clorambucilo	+	+	+	Carboplatino		+	
Cisplatino	+	+	+	Flutamida	+		
Ciclofosfamida	+	+	+	Ácido folínico	+		
Doxorubicina	+	+	+	Interferón alfa		+	
Etopósido	+	+	+	Análogos LHRH	+	+	
5-Fluorouracilo	+	+	+	Melfalán			
Metotrexano	+	+	+	Acetato de megestrol	+		+
Prednisolona	+	+	+	Mitomicina C	+		+
Procarbacina		+	+	Mitoxantrona	+	+	
Tamoxifeno	+	+	+	Paclitaxel	+		
Vincristina	+	+	+	Vinorelbina			
Vinblastina	+	+	+				
Citarabina		+	+				
Dactinomicina		+	+				
Daunorubicina		+	+				
6-Mercaptopurina		+	+				

Junto con dos antieméticos – un receptor de dopamina
y un receptor antagonista 5-HT₃ así como
dexametasona.

	Más de 10 cánceres	Categ. 1–2	Gen.
<i>Prioridad 3</i>			
Aminoglutetimida	+		+
Anastrozol	+		
Altretamina			
BCNU, CCNU			+
Dacarbazina			+
Docetaxel	+		
Epirubicina	+	+	
Gemcitabina	+		
Ifosfamida			
Irinotecán	+		
Raltitrexed	+		
Topotecán			

8.1.3. La betametasona.

En la Tabla 8.3 se puede ver que la prednisolona, precursor de la betametasona, es un fármaco esencial para la lucha contra el cáncer, de modo que es interesante realizar un primer ensayo de nuestros sistemas con una sal de la betametasona, típico fármaco inyectable. Por otro lado, el campo de los medicamentos antineoplásicos está todavía en desarrollo, por lo que cualquier aporte dentro de esta parcela del conocimiento será de suma importancia. Asimismo, puesto que los actuales tratamientos, como la quimioterapia, son tan agresivos para el individuo, toda mejora que permita reducir la dosis de fármaco a emplear, siempre que se mantenga el efecto relativo del mismo sobre el organismo, tiene un interés especial. Este último es precisamente el campo en el que hay que englobar nuestra propuesta, pues nosotros abogamos por una disminución de la cantidad de fármaco gracias a la posibilidad de su focalización directa y su liberación (idealmente a voluntad) en el lugar diana aprovechando las propiedades magnéticas y magnetorreológicas de nuestros coloides.

Ya hemos comentado que dentro del grupo de fármacos llamados corticoides, se pueden distinguir dos tipos: los glucocorticoides y los mineralocorticoides. Los primeros se emplean para regular el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, e inhiben las reacciones inflamatoria, alérgica e inmunológica. Los mineralocorticoides, por su parte, regulan el balance de electrolitos y agua. Las actividades glucocorticoides y mineralocorticoides se superponen; diferencias estructurales mínimas, pero de gran importancia, hacen que un esteroide tenga mayor acción en una de ellas. Centrémonos ahora en el fármaco que ocupa nuestros trabajos experimentales.

El fosfato 21-disódico de betametasona es uno de los derivados del fármaco betametasona, empleado en la práctica clínica para el tratamiento de las enfermedades reumáticas y trastornos reumatológicos (Foye, 1986). Como ya hemos comentado, la betametasona pertenece a un grupo de fármacos desarrollados para potenciar el efecto glucocorticoide frente al mineralocorticoide. Proviene del hidrocarburo esteroideo denominado 5α -preñano, esteroide con 21 átomos de carbono, dispuestos en 3 anillos ciclopentanoperhidrofenantreno unidos a un

anillo ciclopentano (Véase la Tabla 8.1).

El predominio de la actividad glucocorticoide frente a la mineralocorticoide de la betametasona y sus derivados, se justifica por la presencia de una cadena lateral de β -cetol en C-17, un doble enlace entre los átomos de carbono 1-2 y 4-5, un grupo carbonilo en C-3 y un grupo hidroxilo en C-11. Por otro lado, la potencia antiinflamatoria aumenta por la presencia de un átomo de flúor en C-9 y un grupo metilo en C-17 (Florez y cols., 1989; Foye, 1986).

La descripción completa del principio activo betametasona se puede encontrar en la página *web* del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España (2003). Entre las muchas indicaciones que allí se mencionan específicamente podemos destacar su utilidad como tratamiento paliativo en leucemias y linfomas en adultos y en leucemia aguda en niños (dentro del grupo de las enfermedades neoplásicas).

8.2. Electroforesis en presencia de 21-fosfato disódico de betametasona.

Como ya se ha mencionado, la investigación inicial de interacción del fármaco con los distintos coloides se ha realizado a partir de determinaciones de la movilidad electroforética de las suspensiones de interés en presencia de diferentes cantidades de fármaco. Iniciamos ahora la descripción de estos resultados.

En la primera parte del estudio se analizan los valores de movilidad electroforética de los diferentes coloides en disoluciones acuosas con distintas concentraciones de fármaco, a pH natural y sin fuerza iónica en el medio, es decir, sin reajustar el pH de la suspensión y sin añadir una sal a la misma que provea de iones al medio, salvo los que provienen del fármaco al disociarse en agua. En segundo lugar se estudia el comportamiento electrocinético de las suspensiones en disolución acuosa 1 mM de fármaco a diferentes pH ajustados con disoluciones de NaOH y HCL. La preparación de las suspensiones, así como la técnica de medición de la movilidad en el zetámetro, fueron idénticas a las realizadas en el estudio del comportamiento

electrocinético general de los sistemas (véase el Capítulo 5).

Puesto que, según se vio en el Capítulo 5, el pH del medio es una variable con gran influencia sobre el comportamiento electrocinético de los diversos coloides, en especial sobre la magnetita, esperamos que se vuelva a manifestar en la interacción fármaco-coloides de un modo más o menos acusado.

8.2.1. Efecto de la concentración de fármaco sobre la movilidad electroforética de las partículas.

El primer estudio realizado se refiere a la variación de la movilidad de las partículas coloidales de los diversos sistemas fabricados, con la concentración de fármaco a pH natural. La Figura 8.2 muestra los datos de movilidad para las tres muestras, en el intervalo de concentraciones 10^{-5} - 10^{-2} M de fosfato disódico de betametasona (FBM). El pH de los sistemas coloidales, para cada una de las disoluciones de fármaco puede obtenerse a partir de las rectas de ajuste a los datos de $\text{pH}-C_{\text{FBM}}$ que se muestran en la Figura 8.3. Como puede observarse en esta última figura, los pH de las suspensiones de los tres tipos de sólido coinciden aproximadamente para una concentración de fármaco de 2.5×10^{-3} M. Los de las suspensiones de PLA y magnetita/PLA prácticamente coinciden en todo el intervalo de concentraciones estudiado, y se separan de los de la magnetita para concentraciones tanto mayores como menores que 2×10^{-3} M, siendo la diferencia menor para concentraciones mayores que 1mM de FBM, lo cual podemos achacar al efecto de compresión de la doble capa de las partículas para fuerzas iónicas elevadas. A partir de las rectas de ajuste obtenemos los intervalos de pH de las suspensiones, correspondientes al conjunto de concentraciones de FBM estudiado, los cuales se presentan en la Tabla 8.4. Como veremos a continuación, la variación del pH de las suspensiones con la concentración de FBM, tiene un efecto mínimo pero apreciable y diferenciador entre uno y otro tipo de partículas.

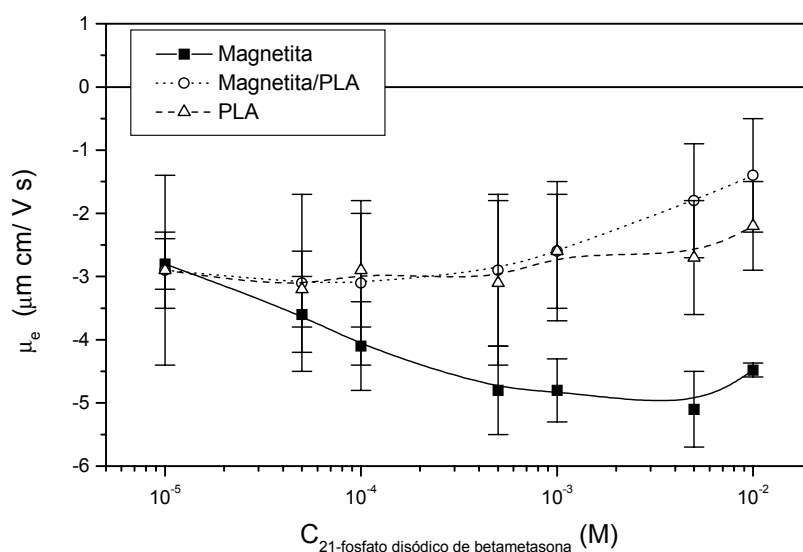


Figura 8.2: Movilidad de los núcleos magnéticos, las microesferas y las partículas recubiertas, en función de la concentración de FBM, en disolución acuosa, a pH natural.

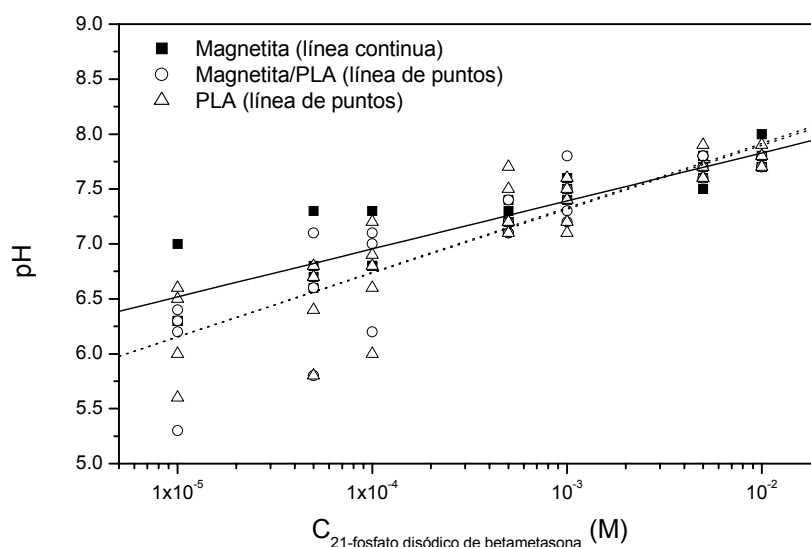


Figura 8.3: pH (natural) de las suspensiones de magnetita, magnetita/PLA y PLA en función de la concentración de FBM, en disolución acuosa, a pH natural, y rectas de ajuste lineal.

Refiriéndonos a la Figura 8.2, existe una clara diferencia entre el comportamiento de los núcleos y los otros dos tipos de partículas. En todos los casos la movilidad tiene signo negativo; sin embargo, mientras que la tendencia para las partículas de magnetita es el aumento del valor negativo de la movilidad con la concentración, la de las partículas recubiertas y las de polímero

es opuesta, observándose una disminución de $[\mu_e]$ al incrementarse la presencia de betametasona en el medio (Gallardo y cols., 2001; Gómez-Lopera y cols, 1999, 2002, 2003).

Esto último confirma de nuevo nuestra hipótesis de recubrimiento efectivo de los núcleos; en este caso, los comportamientos son casi idénticos: la adsorción de las grandes moléculas de corticoide suaviza, al parecer, las diferencias que, de acuerdo con los resultados experimentales del Capítulo 5, existen entre polímero puro y partícula compuesta. Volveremos a comprobar este suavizado o aproximación entre los comportamientos de estos coloides en el siguiente estudio, dedicado al efecto del pH del medio sobre la adsorción de fármaco.

Los valores numéricos de los ajustes lineales presentados en la Figura 8.3 son los que mostramos en la Tabla 8.4; en todos los casos la ecuación de la recta de ajuste es $\text{pH} = A + B \times \log(C)$. A partir de dichas rectas hemos calculado los valores correspondientes a los puntos extremos de los intervalos de pH de las suspensiones que se presentan en la Tabla 8.4.

Tabla 8.4: Rectas de ajuste, $\text{pH} = A + B \times \log(C)$, de los puntos de las gráficas $\text{pH}-C_{\text{FBM}}$ (Fig. 8.3).

Magnetita	Magnetita/PLA	PLA
$A = 8.70 \pm 0.12$	$A = 9.06 \pm 0.22$	$A = 9.09 \pm 0.19$
$B = 0.44 \pm 0.03$	$B = 0.58 \pm 0.06$	$B = 0.59 \pm 0.05$
$r = 0.92 \pm 0.20$	$r = 0.9 \pm 0.3$	$r = 0.9 \pm 0.3$
$N = 31$	$N = 28$	$N = 34$

Tabla 8.5: Intervalos extremos de pH calculados a partir de las rectas de ajuste.

Sólido	Intervalo de pH
Magnetita	[6.1, 7.8]
Magnetita/PLA	[5.6, 7.9]
PLA	[5.6, 7.9]

A pesar de la pequeña diferencia entre las rectas de ajuste, puede verse la gran coincidencia entre los resultados correspondientes a los coloides PLA y magnetita/PLA, y la

consecuente diferencia entre estos y los propios de la magnetita, lo cual está en la tónica de los resultados obtenidos en capítulos anteriores.

Respecto a los modos de variación de la movilidad en ambos casos, debe tenerse en cuenta en primer lugar que, como indicamos anteriormente, al disolverse el fármaco en el agua se producirán iones Na^+ , $(\text{FBM})^-$ y $(\text{FBM})^{2-}$. El aumento en valor absoluto de la movilidad en todos los casos indicaría claramente adsorción de estos últimos iones, máxime teniendo en cuenta que la variación del pH en el intervalo ensayado es pequeña (véase la Tabla 8.5). Además, en el caso de las partículas de magnetita, ocurre en la zona próxima a su punto isoeléctrico, estado en el que las partículas tienen una carga superficial casi nula, y los iones $(\text{FBM})^-$ y $(\text{FBM})^{2-}$ encontrarán una repulsión mínima en la superficie de aquellas y, en consecuencia, una menor oposición a adherirse. Quizá sea precisamente esta la razón de que los cambios de movilidad electroforética del polímero y de las partículas con recubrimiento sean opuestos a los de la magnetita: en el intervalo de pH involucrado ambas suspensiones son negativas antes de la interacción con la betametasona, por lo que debe existir repulsión electrostática entre la interfase y los iones procedentes de la disociación del corticoide. A pesar de ello, podemos decir que la adsorción de fármaco ha sido significativa, pues todos los sistemas han pasado a tener movilidades superiores (más negativas) a las que tenían en el caso de un medio con fuerza iónica constante 1 mM (véase el Capítulo 5). En todos los casos se observa una disminución del valor absoluto de la movilidad cuando la concentración se hace elevada, próxima a 1 mM (inferior para PLA y magnetita/PLA, y superior para magnetita), lo cual puede deberse al simple fenómeno de compresión de la doble capa al aumentar la concentración iónica.

8.2.2. Efecto del pH sobre la movilidad electroforética de las partículas, en presencia de fármaco.

En la Figura 8.4 se muestran los datos de movilidad para las tres muestras, en el intervalo de pH 2–10, para una concentración constante de FBM de 10^{-3} M. El pH del medio fue ajustado con disoluciones de NaOH y HCl. Al igual que en el experimento anterior, todos los sistemas han

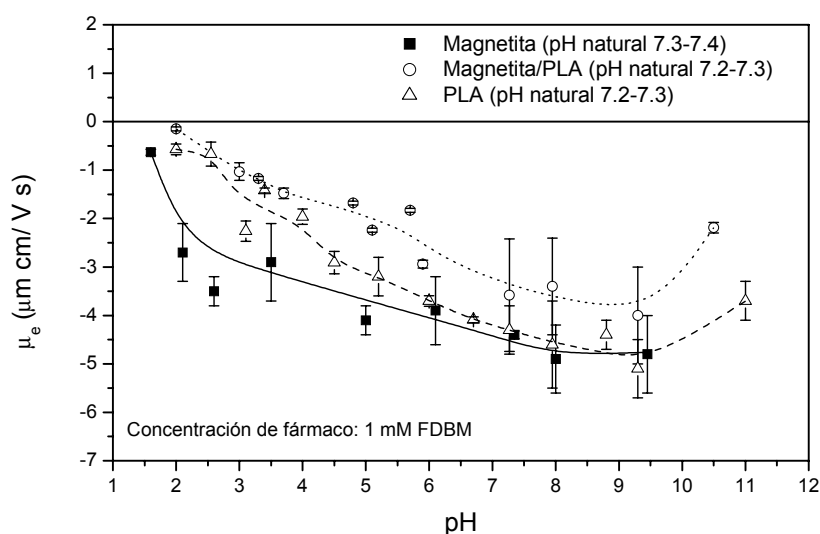


Figura 8.4: Movilidad de los núcleos magnéticos, las microesferas y las partículas recubiertas, en función del pH del medio, para una concentración 10^{-3} M de FBM.

pasado a tener movibilidades superiores (más negativas) a las que tenían en el caso de un medio con fuerza iónica constante 1 mM KNO_3 (véase el Capítulo 5). Hay una característica común a todas las curvas, y es que para pH próximos a 2, la movilidad de las suspensiones es muy cercana a cero. Esto puede explicarse admitiendo la adsorción de las moléculas de FBM sobre todos los tipos de partículas, ya que, si suponemos que las constantes de ionización del grupo fosfato, que se encuentra formando un éster con la molécula de betametasona, son las mismas que las del ácido (PO_4H_3), es decir, $K_1 = 7.516 \times 10^{-3}$ ($\text{p}K_1 = 2.12$) y $K_2 = 6.34 \times 10^{-8}$ ($\text{p}K_2 = 7.18$), para la primera y segunda ionización, respectivamente, a 25°C (Weas y cols., 1986), entonces, para valores de pH próximos a 2, todas las moléculas de ácido (y de la sal) estarían en forma protonada (sin disociar) y la movilidad de la suspensión estaría próxima a cero, pues las partículas no tendrían carga superficial (véase la Figura 8.5). Por otro lado, cuando el pH de la suspensión se encuentra entre 5 y 7 aproximadamente, en el medio predominan las moléculas de fármaco moderadamente cargadas, así como también lo están los tres tipos de partículas, y todas, excepto la magnetita, son negativas, de modo que para pH inferiores a 7 es de esperar una adsorción de fármaco menor sobre los dos materiales con polímero. Además, vuelve a quedar patente el hecho de que se ha conseguido (con mayor o menor efectividad) el recubrimiento de las partículas, ya que las curvas correspondientes al polímero y a las partículas compuestas se

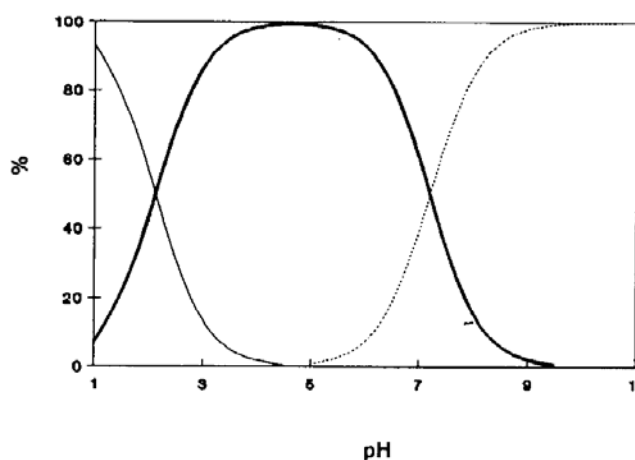


Figura 8.5: Concentración relativa de las distintas especies existentes en una disolución de FBM.

AH₂ (—), AH⁻ (—●—) y A²⁻ (·····).

encuentran por encima de la curva correspondiente a los núcleos magnéticos, y su forma es muy similar, aunque en este experimento no se aproximan tanto las curvas de los primeros coloides como lo hacían en el del efecto de la concentración de fármaco (véase la Figura 8.3); hay que indicar a este respecto que la gran dificultad en la realización de este experimento puede ser la causa de la ligera discrepancia de valores entre dichas curvas, pero también debe considerarse que los intervalos de error (relativamente amplios en el caso de las partículas compuestas, sobre todo a pH básicos), provenientes de múltiples ensayos con diferentes sistemas, dan coherencia a ambos conjuntos de datos.

La relajación que se observa en todas las curvas (y más acusadamente en las de PLA y magnetita-PLA) para pH muy básicos, se podría deber al efecto de contracción de la doble capa eléctrica, pues para esos pH tan elevados, la concentración de la base añadida al medio (superior a 1 mM) sería comparable a la fuerza iónica de aquel, que es también 1mM (de FBM). Además, recordando los resultados obtenidos en el Capítulo 5, a partir de pH 7 todos los sistemas incrementan su carga negativa, por lo que también aumentará la repulsión electrostática entre las moléculas de fármaco y las distintas partículas de coloide.

Para finalizar este epígrafe diremos que, aparentemente, la magnetita es mejor sustrato

para la adsorción de FBM que los otros dos sistemas, ya que su curva se encuentra por debajo de las de los otros dos coloides. Sin embargo, como veremos en el siguiente y último bloque de la Memoria, esto no es así; encontraremos, que los sistemas más adsorbentes son el PLA y las partículas compuestas, porque en ellos está presente el polímero, que tiene un poder de adsorción superior al del material inorgánico magnetita. La razón de que la curva de magnetita esté por debajo de las otras dos, sobre todo para pH inferiores a 7, puede encontrarse en el hecho de que, para concentraciones inferiores a 1 mM de fármaco, los tres sistemas son aproximadamente igual de adsorbentes (véase más adelante) y, además, para estos pH, inferiores al punto isoeléctrico de la magnetita, este material está cargado positivamente. De este modo, la adsorción de los iones FBM^- y FBM^{2-} se verá favorecida electrostáticamente para pH inferiores al natural de una disolución 1mM FBM, que es precisamente el comportamiento observado.

8.3. Adsorción de fármaco.

La última y más importante característica que estudiaremos de los sistemas coloidales que nos ocupan, será su capacidad de adsorción de fármaco, propiedad fundamental en la evaluación de su viabilidad como sistemas de liberación de fármacos. Lo haremos mediante determinaciones espectrofotométricas directas de la absorbancia óptica de disoluciones que contienen una cierta cantidad de FBM. Los experimentos que mostramos en esta parte son los siguientes: el espectro de absorción del FBM, la recta de calibración absorbancia-logaritmo de concentración, las cinéticas de adsorción de la magnetita y el polímero y, finalmente, las isothermas de adsorción de los tres coloides estudiados.

El método experimental consistió en añadir cantidades fijas de sólidos a disoluciones de fármaco en distintas concentraciones, para obtener un volumen de suspensión final determinado. Posteriormente se mantuvieron las suspensiones en un baño de agua termostatzado a 25°C y en agitación, a razón de 50 rpm, durante diferentes tiempos en el caso de las cinéticas de adsorción, y durante 24 horas en el caso de las isothermas. Transcurrido el tiempo adecuado, se extrajeron 4 ml de cada suspensión después de sedimentar sobre un imán las suspensiones de magnetita y

magnetita/PLA, o de centrifugar a 12 000 rpm durante 15–20 minutos las suspensiones de PLA; a veces hubo que centrifugar de nuevo el sobrenadante. A continuación se determinó la concentración de fármaco en éste a partir de medidas de la absorbancia de 3 ml de tales disoluciones en un espectrofotómetro de doble haz UV-VIS 8500 Double-Beam, Dinko Instruments, España, para una longitud de onda de 241.5 nm.

8.3.1. Espectro de absorción del fosfato de betametasona.

El valor de la longitud de onda, λ , utilizado en el espectrofotómetro, se eligió de modo que coincidiese con el máximo de absorción del FBM dentro del intervalo de longitudes de onda del espectro electromagnético del ultravioleta-visible. Para averiguarlo, se realizó un experimento

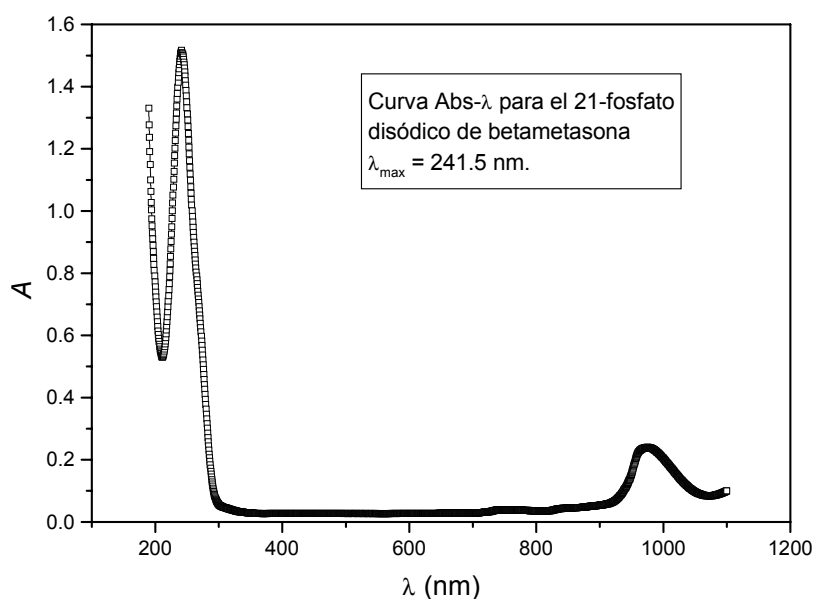


Figura 8.6: Espectro de absorción de una disolución 10^{-4} M de 21-fosfato disódico de betametasona en la región ultravioleta-visible del espectro electromagnético. Dicha curva presenta un máximo principal para una longitud de onda de 241.5 nm.

de variación de la absorbancia (A) con λ de una disolución 10^{-4} M de FBM, en el intervalo [190,1100] nm. El espectro de absorción obtenido se muestra en la Figura 8.6, en la cual se ve que hay dos máximos; uno principal, para una longitud de onda de 241.5 nm, y otro secundario

(unas 7 veces menos intenso) para una λ de 976.0 nm. Dicho espectro es el típico de las transiciones electrónicas entre orbitales π y π^* antienlazante ($\pi \rightarrow \pi^*$). Dada la gran diferencia de intensidad de los picos, decidimos continuar el desarrollo de los experimentos de adsorción en el valor de longitud de onda del máximo principal.

8.3.2. Recta de calibración.

Para determinar la concentración de fármaco que hay en disolución, necesitamos obtener, en primer lugar, la recta de calibración, es decir, la recta de ajuste de los datos experimentales de las absorbancias medidas a disoluciones de fármaco en distintas concentraciones conocidas, frente a estas últimas. Los resultados experimentales se muestran en la Figura 8.7.

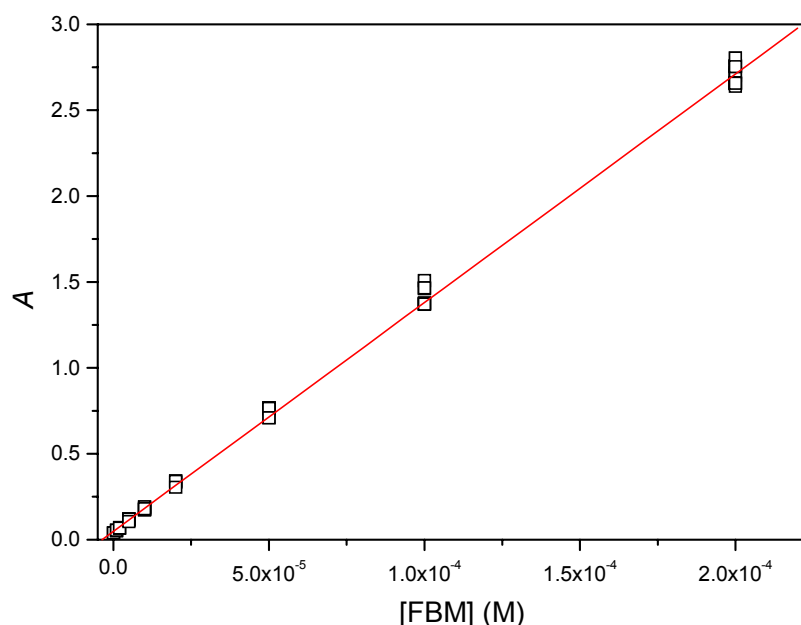


Figura 8.7: Absorbancia en función de la concentración de 21-fosfato disódico de betametasona. Recta de calibrado (ley de Beer de la absorbancia).

La expresión matemática de la recta de ajuste por mínimos cuadrados se presenta en la Tabla 8.6.

Tabla 8.6: Ajuste lineal absorbancia-concentración. r es el coeficiente de correlación lineal.

Intervalos		Recta de ajuste: $Abs = A + B \times C$
Absorbancias:		$A = 0.0484 \pm 0.0017$
Concentraciones (M):		$B = 13\,313 \pm 22$
		$r = 0.99 \pm 0.03$
		$N = 400, P < 0.0001$

8.3.4. Cinéticas de adsorción.

Para determinar el tiempo que tarda en llegarse a la situación de equilibrio adsorbato-adsorbente, donde el adsorbato es el FBM y el adsorbente es cada uno de los coloides, realizamos un estudio de la cinética de adsorción del fármaco sobre el PLA y la magnetita. Las Figuras 8.8 y 8.9 muestran los resultados, expresados como densidad de adsorción de fármaco, Γ , en función del tiempo, para el PLA y la magnetita, respectivamente.

La densidades de adsorción de fármaco se han calculado mediante la siguiente fórmula:

$$\Gamma \left(\frac{\mu\text{mol}}{\text{m}^2} \right) = 10^6 \frac{(C_{ini\,eq} - C_{fin\,eq})V}{S_{esp}m_{sol}} \quad [8.1]$$

donde $C_{ini\,eq}$ y $C_{fin\,eq}$ son, respectivamente, las concentraciones inicial y final equivalentes de la disolución de FBM, calculadas a partir de las rectas de ajuste, V es el volumen de la suspensión, S_{esp} la superficie específica del coloide y m_{sol} la masa de sólidos en la suspensión. En la Tabla 8.7 mostramos las condiciones de trabajo para cada coloide.

Debemos comentar que, a pesar de que para la concentración inicial de fármaco ensayada (10^{-4} M), la magnetita se presenta como más adsorbente que el PLA, en realidad se trata de una concentración tan baja, que no se puede extrapolar tal afirmación a todas las concentraciones.

En cuanto a los tiempos para los cuales se ha alcanzado el equilibrio estadístico entre el

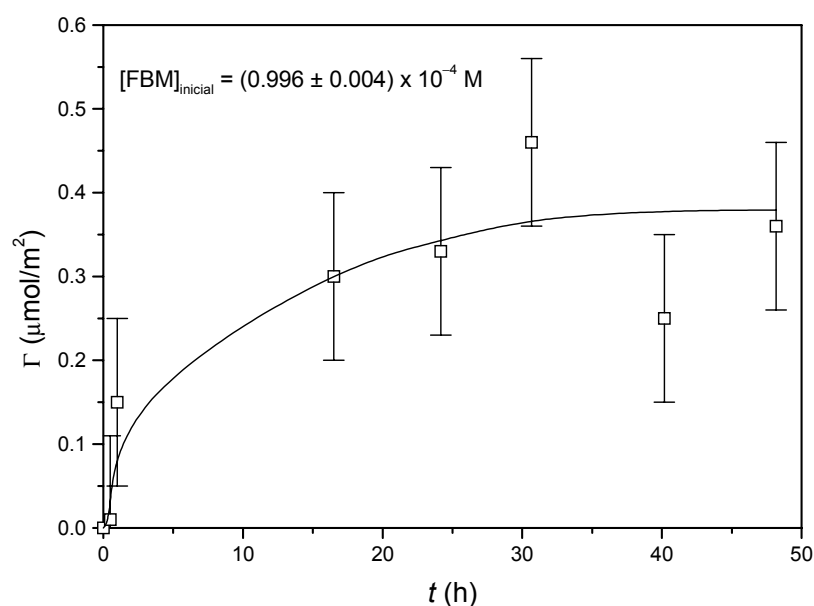


Figura 8.8: Cinética de adsorción de FBM sobre PLA, para una concentración inicial de fármaco de 10^{-4} M .

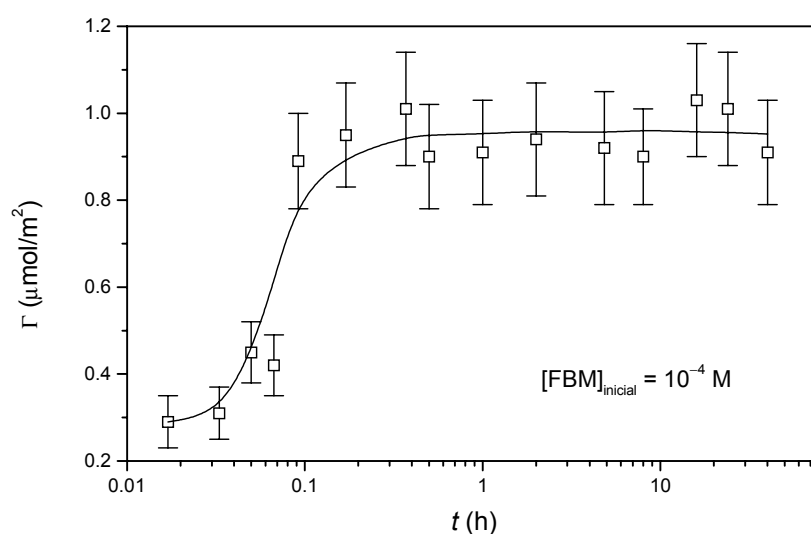


Figura 8.9: Cinética de adsorción de FBM sobre magnetita, para una concentración inicial de fármaco de 10^{-4} M .

material adsorbato y el material adsorbente, vemos que en el caso del PLA es de algo menos de 24 horas, mientras que para la magnetita, en poco más de cinco minutos de espera, ya se ha alcanzado el *plateau* de la curva, es decir, transcurridos estos tiempos podemos entender que el proceso de adsorción se ha realizado por completo. Por tanto, elegimos por comodidad, para los

próximos experimentos, un tiempo de espera de 24 horas para todos los sistemas, incluido el coloide compuesto, pues en dicho tiempo tenemos garantizado el equilibrio. Nótese que no se ha realizado la cinética para el material compuesto, cosa que para nuestros objetivos no es necesaria, pues el tiempo de equilibrado de este sistema, en vista de los resultados acumulados hasta el momento, debe estar entre el de la magnetita y el PLA, más próximo, quizás, a este último.

Tabla 8.7: Condiciones de trabajo en los experimentos de las cinéticas de adsorción.

Coloide	$C_{ini\ eq} (M)$	V (l)	$m_{sol} (g)$	$S_{esp} (m^2/g)$
PLA	$(0.996 \pm 0.004) \times 10^{-4}$	10^{-2}	0.0400 ± 0.0001	2.01 ± 0.22
Magnetita	$(1.055 \pm 0.014) \times 10^{-4}$	10^{-2}	0.0760 ± 0.0001	8.2 ± 0.3

8.3.5. Isotermas de adsorción.

Terminamos el presente trabajo con el estudio de las isotermas de adsorción de los coloides. En la Figura 8.10 se muestra la densidad de adsorción de fármaco, calculada a partir de la ecuación [8.1], en función de la concentración inicial equivalente del mismo, es decir, la concentración inicial del mismo calculada a partir de la recta de calibración, y en la Figura 8.11 se muestra un detalle de la anterior para densidades de adsorción bajas. Las condiciones de trabajo para cada coloide se muestran en la Tabla 8.8. Dichas curvas son isotermas de adsorción, pues se han obtenido para una temperatura constante de 25°C. Como puede verse, la adsorción aumenta con la concentración inicial de glucocorticoide, especialmente a partir de una concentración inicial de FBM de 10^{-3} M, para la cual se produce un aumento brusco de la densidad de adsorción en los tres sistemas, aunque en mucha mayor cuantía para el PLA y el material compuesto, duplicando y triplicando, respectivamente, el valor de la magnetita. Es aquí, precisamente, donde confirmamos plenamente las posibilidades del material compuesto que proponemos, porque su capacidad de adsorción de fármaco, duplica a la del material inorgánico del núcleo, a pesar de que no se ha conseguido un recubrimiento perfecto (Gómez-Lopera y cols, 2003). Por otro lado, comparando estos valores de la densidad de adsorción con otros ya

obtenidos previamente por nuestro grupo para un pseudolátex de Aquacoat (Labib y Robertson, 1980; FMC, 1980), empleado por sus buenas cualidades dentro del campo farmacéutico, encontramos que nuestros sistemas con polímero son más adsorbentes; la densidad de adsorción

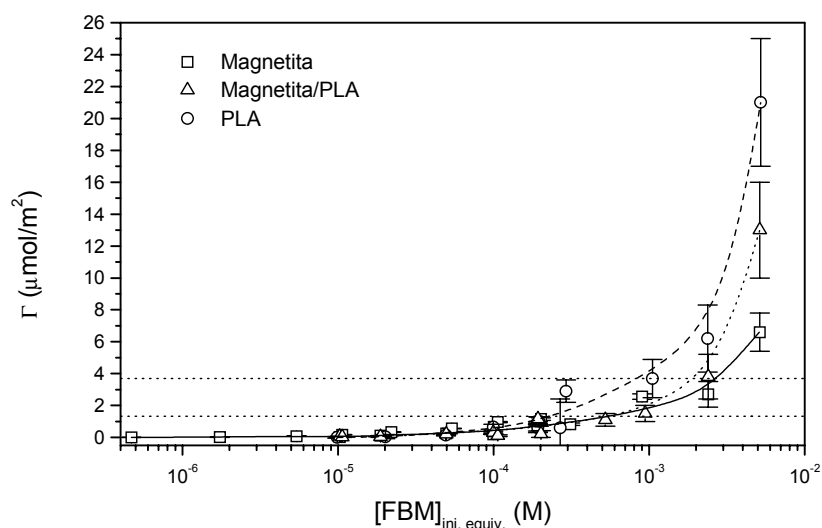


Figura 8.10: Densidad de adsorción de FBM sobre magnetita, magnetita/PLA y PLA en función de la concentración inicial de fármaco, calculada a partir de la recta de calibración. Las líneas de puntos horizontales corresponden a las densidades de adsorción para monocapas vertical ($3.69 \mu\text{mol}/\text{m}^2$) y horizontal ($1.33 \mu\text{mol}/\text{m}^2$) de moléculas de FBM.

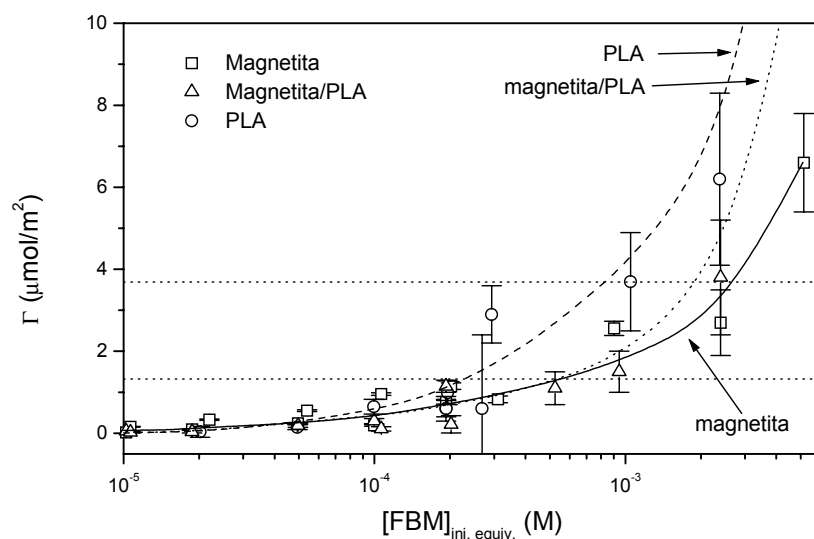


Figura 8.11: Detalle de la Figura 8.10 para densidades de adsorción bajas.

Tabla 8.8: Condiciones de trabajo en los experimentos de las isothermas de adsorción.

Coloide	V (l)	m_{sol} (g)	S_{esp} (m ² /g)
PLA	10^{-2}	0.0400 ± 0.0001	2.01 ± 0.22
Magnetita/PLA	5×10^{-3}	0.0380 ± 0.0001	2.75 ± 0.15
Magnetita	10^{-2}	0.0760 ± 0.0001	8.2 ± 0.3

del Aquacoat a concentraciones del orden de 10^{-2} M de fármaco no llega a $12 \mu\text{mol m}^{-2}$ (Vera, 1994), mientras que los coloides PLA y magnetita/PLA superan dicho valor, llegando a duplicarlo el PLA, para concentraciones de fármaco de 6×10^{-3} M (inferiores a la anterior), lo cual indica su valor y posición privilegiada en el campo de la liberación controlada, tal como se comentó en el capítulo 2 de la memoria, y de aquí nuestra elección como material de partida. Comparando también con otro conocido óxido, la hematites, las densidades de adsorción de FBM sobre partículas coloidales esféricas y elipsoidales de dicho material no llega a $1 \mu\text{mol/m}^2$ para una concentración inicial de fármaco de 1mM (Vera y cols., 1997), mientras que todos nuestros coloides superan dicho valor en las citadas condiciones.

Las isothermas experimentales son similares a las observadas en la adsorción de sustancias que poseen simultáneamente carácter hidrófobo e hidrófilo, como podría esperarse a partir de la estructura de la molécula de fármaco. Cases (1967) realizó un tratamiento teórico suponiendo una condensación bidimensional de los iones adsorbidos a través de interacciones laterales de las moléculas, interpretando los resultados en términos de las isothermas teóricas de Frumkin y Fowler. En la molécula de fosfato de betametasona, el átomo de flúor de su estructura favorecerá la interacción de las moléculas de fármaco mediante enlaces de hidrógeno.

Por otro lado, cálculos basados en modelos moleculares (O'Connor y Wallace, 1985) a partir de la estructura de la molécula de FBM, estiman una área próxima a 25 \AA^2 por molécula para un empaquetamiento compacto perpendicular a la superficie; mientras que a partir de isothermas π -A (presión superficial-área molecular) se obtienen, para moléculas con una estructura química similar, valores mayores de área superficial, en torno a $40\text{--}50 \text{ \AA}^2$ (Gálvez y Cabrerizo,

1991). De acuerdo con Vera (1994) consideraremos como más reales estos últimos valores, por estar más próximos al hecho experimental, de modo que, en la siguiente discusión, entenderemos que en un empaquetamiento compacto vertical le corresponden a cada molécula de FBM unos 45 \AA^2 de superficie recubierta. Entonces, para obtener una monocapa de moléculas en posición vertical sobre la superficie de las partículas, la densidad de adsorción debe ser de $3.69 \text{ } \mu\text{mol}/\text{m}^2$.

Tabla 8.9: Concentraciones iniciales de fármaco para las que se produce una adsorción completa en monocapa vertical sobre la superficie de los coloides magnetita, magnetita/PLA y PLA.

Coloide	$C_{\text{ini FBM}} \text{ (M)}$
Magnetita	2.7×10^{-3}
Magnetita/PLA	1.9×10^{-3}
PLA	8×10^{-4}

A partir de las isothermas de la Figura 8.10, podemos encontrar las concentraciones iniciales aproximadas de FBM para las que se produce la monocapa en disposición vertical para cada uno de los coloides. Los resultados se presentan en la Tabla 8.9.

Según la tabla anterior, el menor valor de concentración inicial de FBM para alcanzar una monocapa vertical completa sobre la superficie de las partículas, corresponde al PLA, mientras que el mayor corresponde a la magnetita. Estos valores definen un intervalo en cuya mitad, aproximadamente, se encuentra el valor correspondiente al material compuesto, indicativo, sin lugar a dudas, de la existencia del recubrimiento de polímero. Por otro lado, la magnetita necesita 3.7 veces la concentración que necesita el PLA y 1.4 veces la que necesitan las partículas compuestas, para la monocapa de fármaco, lo cual viene a confirmar que el PLA es un material mucho más adsorbente que la magnetita y, en general, que los materiales inorgánicos, y de aquí el empleo de estos materiales en el campo de la liberación de fármacos, como ya se ha comentado. Para las concentraciones dadas en la Tabla 8.9, comienza claramente un tramo muy vertical en las isothermas. En el caso del PLA, dicho tramo parece comenzar todavía antes que en los otros coloides, para una concentración de aproximadamente $3 \times 10^{-4} \text{ M}$. Para los otros materiales también parece comenzar antes, aunque a concentraciones más altas. Esto nos hace

pensar en otra posibilidad de empaquetamiento de las moléculas de fármaco, que sería según una disposición horizontal con respecto a la superficie de la partícula. En dicho caso, de acuerdo con Vera (1994), tomaremos una área de 125 \AA^2 por molécula, la cual corresponde, para una monocapa de moléculas en disposición horizontal, a una densidad de adsorción de $1.33 \text{ } \mu\text{mol/m}^2$. Como antes, hemos obtenido, a partir de las isotermas de la Figura 8.10, las concentraciones iniciales aproximadas de FBM para las que se produce la monocapa en disposición horizontal para cada uno de los coloides. Los resultados se presentan en la Tabla 8.10.

Tabla 8.10: Concentraciones iniciales de fármaco para las que se produce una adsorción completa en monocapa horizontal sobre la superficie de los coloides magnetita, magnetita/PLA y PLA.

Coloide	$C_{\text{ini FBM}} \text{ (M)}$
Magnetita	5×10^{-4}
Magnetita/PLA	5×10^{-4}
PLA	2×10^{-4}

De nuevo, el menor valor de concentración inicial de fármaco corresponde al PLA, pero ahora coinciden los valores correspondientes a los otros dos materiales. Podemos decir entonces que, para concentraciones tan bajas se confunden los comportamientos de ambos materiales. A partir de la concentración correspondiente a la disposición en monocapa horizontal, los comportamientos de los coloides magnetita y magnetita/PLA se separan, pero lo hacen en mucha mayor medida aún a partir de la concentración para la disposición en monocapa vertical.

Para concentraciones del orden de 10^{-4} M o inferiores, no se ha producido todavía una monocapa sobre la superficie de las partículas y los comportamientos de los tres coloides se confunden, razón por la cual, en las cinéticas de adsorción de la magnetita y el PLA los valores mayores corresponden al primero de los materiales, pero son valores próximos entre sí, pues la adsorción es baja (inferior a $1 \text{ } \mu\text{mol/m}^2$) comparada con las densidades alcanzadas por estos mismos materiales para densidades mayores, sobre todo el polímero.

A la vista de estos últimos resultados podemos dar una idea acerca del proceso de adsorción del FBM sobre los tres tipos de partículas: en una primera etapa se produce la adsorción de fármaco por la interacción fármaco-partícula (magnetita, magnetita/PLA y PLA) hasta la formación de una primera monocapa de moléculas en disposición horizontal para concentraciones respectivas de glucocorticoide según los valores de la Tabla 8.10 (véase también la Figura 8.10). Al aumentar la concentración de FBM en el medio se produce, en una segunda etapa, un reordenamiento y empaquetamiento de las moléculas de la monocapa para convertirse en una disposición de moléculas en vertical, para las concentraciones dadas en la Tabla 8.9. Para concentraciones superiores, se produce la deposición de fármaco sobre la superficie de las partículas en forma de multicapas. Esta tercera etapa corresponde, en la Figura 8.10, a los tramos más verticales de las curvas. Puede observarse que el comportamiento del material compuesto se separa con gran rapidez del de la magnetita en esta última etapa.

Podemos concluir, finalmente, que las partículas mixtas sintetizadas parecen ser un buen vehículo de transporte de fármacos, dada su capacidad de adsorción y carácter magnético. El hecho de que el polímero sea biodegradable apunta a unas buenas características de liberación, cuya determinación cuantitativa será la continuación natural del presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

-) Benjamin, I., Glodwein, J. W., Rubin, S. C. y cols. (1996), *Gynecol. Oncol.* **60**, 8–15.
 -) Cancernet (2003), <http://www.cancernet.com>.
 -) Cantin, M., Jean, P. (1961), en “La vida. Enciclopedia del mundo viviente”, tomo V, “La máquina humana”, pp. 54–55. Salvat Editores, S. A., Barcelona.
 -) Cases, J. M. (1967), Tesis Doctoral, Universidad de Nancy.
 -) Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España (2003), <http://www.portalfarma.com>.
 -) Di Cyan, E. (1986), en “Handbook of Chemistry and Physics”, 66th ed., (Weas, R. C., Astle, M. J. y Beyer, W. H., Eds.), pp. C-682–C-683. CRC Press, Boca Raton, Florida.
 -) El-Egakey, A. M., Speiser, P. (1982), *Pharm. Acta Helv.* **57**, 236.
 -) Flórez, J., Armijo, J. A., Mediavilla, A. (1989), “Farmacología Humana”, Tomo II, Cap. 51, Ed. EUNSA, Pamplona.
 -) FMC Corporation Aquacoat: Aqueous Polymeric Dispersion (1980), Philadelphia.
 -) Foye, W.O. (1986), “Principios de Química Farmacéutica”, Ed. Reverté.
 -) Gallardo, V., Arias, J. L., Gómez-Lopera, S. A., Delgado, A. V. (2001), “Recubrimiento Superficial y Adsorción de Fármacos en Partículas Coloidales con Núcleo Magnético y Recubrimiento Polimérico”, *V Congreso de la SEFIG (Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica)*, Valencia. Comunicaciones, 149–150.
 -) Gálvez, M. J., Cabrerizo, M. A. (1991), *Colloid and Polymer Sci.* **269**, 77.
 -) Gómez-Lopera, S.A., Plaza, R., Delgado, A.V. (1999), “Caracterización Superficial de Partículas Coloidales Compuestas de Núcleo Magnético y Recubrimiento Polimérico Biodegradable”, *VI Reunión de Materiales*, San Sebastián.
 -) Gómez-Lopera, S. A., Arias, J. L., Delgado, A. V. (2002), “Adsorción de fosfato de betametasona sobre ácido poliláctico”, XIII Congreso Nacional Farmacéutico, 15-18 octubre, Granada, Spain. Libro de ponencias, **DI-5**, 285.
 -) Gómez-Lopera, S. A., Arias, J. L., Gallardo, V., Delgado, A. V. (2003), “Evaluation of Drug Adsorption on Spherical Colloidal Magnetite/Poly(lactic acid) Composite Particles”, 30th Annual Meeting and Exposition of the Controlled Release Society, 19-23 julio, Glasgow,
-

Scotland. Comunicación aceptada.

-) Labib, M. E., Robertson, A. A. (1980), *J. Colloid Interface Sci.* **77**, 151.
 -) Madroñero, R. (1980), “Química Médica. Métodos fundamentales en la búsqueda de nuevos fármacos”, Ed. Alhambra, Madrid.
 -) O'Connor, C. J., Wallace, R. G. (1985), *Adv. Colloid Interface Sci.* **22**, 1.
 -) Oncoweb (2003), <http://www.oncoweb.com>.
 -) Oncolink (2003), <http://www.oncolink.com>.
 -) PDQ (2003), <http://www.nci.nih.gov/cancerinfo/pdq>.
 -) Sikora, K., Advani, S., Koroltchouck, V., Magrath, I., Levy, L., Pinedo, H., Schwartzmann, G., Tattersall, M., Yan, S. (1999), *Annals of Oncology* **10**, 385–390.
 -) Sobin, L. H., Fleming, I. D. (eds.) (1989), “TNM Classification of Malignant Tumours”. 5th edition. Génova: UICC.
 -) Vera, P. (1994), Tesis Doctoral, Universidad de Granada, Spain.
 -) Vera, P., Gallardo, V., Salcedo, J., Delgado, A. V. (1997), *J. Colloid and Interface Sci.* **187**, 429–434.
 -) Weas, R. C., Astle, M. J. y Beyer, W. H., Eds. (1986), “Handbook of Chemistry and Physics”, 66th ed.. CRC Press, Boca Raton, Florida.
 -) WHO Consultation. Essential Drugs for Cancer Chemotherapy (1994), *Bulletin of the World Health Organization* **72**, 693–698.
 -) World Health Organization (1985), Essential Drugs for Cancer Chemotherapy: Memorandum From a WHO Meeting. *Bulletin of the WHO* **63**, 999–1002.
 -) World Health Organization (1995), National Cancer Control Programmes. Policies and Managerial Guidelines. Génova: WHO.
 -) World Health Organization (1998a), Symptom Relief in Terminal Illness. Génova: WHO.
 -) World Health Organization (1998b), Cancer Pain relief: With a Guide to Opioid Availability. Génova: WHO.
-

CAPÍTULO 9

CONCLUSIONES

9. CONCLUSIONES.

De la investigación que se ha descrito, cuyo objetivo fundamental es encontrar las condiciones adecuadas para obtener partículas coloidales formadas por un núcleo magnético y un recubrimiento de polímero biodegradable (PLA), con vistas a su aplicación dentro de la terapia antineoplásica parenteral, se pueden destacar las siguientes conclusiones y aportaciones:

1. Sobre la síntesis, estructura y composición química de las partículas coloidales.

Se ha utilizado el método descrito por Sugimoto y Matijevic (1980), de precipitación de un gel de hidróxido ferroso, para sintetizar partículas coloidales de magnetita de forma aproximadamente esférica y diámetro medio de 0.16 μm , que posteriormente se emplearán como núcleos de las partículas compuestas. Se ha comprobado, por difracción de rayos X, que su estructura cristalina es la de la magnetita, y que el tamaño medio de grano de la magnetita (~ 300 Å), sugiere una elevada cristalinidad de la muestra. Un análisis XPS de este material ha revelado que las concentraciones de oxígeno e hierro en la superficie de las partículas son las propias de la magnetita, pues nuestros datos sobre los espectros O 1s y Fe 2p coinciden a la perfección con exhaustivos recientes trabajos de otros autores con este sólido.

Se ha demostrado que es posible sintetizar -también en cantidades apropiadas- microesferas de PLA, utilizando la técnica de la doble emulsión, con un diámetro medio de 1.7 μm . Un análisis XPS de este material ha demostrado que, en efecto, se trata de PLA, pues se han podido distinguir los desplazamientos químicos de las energías de enlace de los electrones C 1s y O 1s según los distintos entornos químicos de los carbonos y oxígenos presentes en esta molécula. Finalmente, un análisis de IR por Transformada de Fourier ha confirmado que se trata de un material orgánico típico, pues muestra una destacada “huella digital”, en la que se han podido distinguir las bandas principales de absorción de los ésteres, confirmando el origen de este material.

Se ha propuesto un método, descrito por vez primera en la literatura, para la síntesis de partículas coloidales esféricas compuestas por un núcleo de magnetita y un recubrimiento de polímero PLA, con un diámetro medio de $0.18\ \mu\text{m}$, tamaño propio de los sistemas inyectables. Los núcleos de magnetita están recubiertos por una capa de polímero de espesor medio $\sim 14\ \text{nm}$. Se ha visto que la fácil agregación de las partículas de magnetita parece dificultar la formación de unidades individuales recubiertas de PLA. La superficie específica de este material es de $2.75\ \text{m}^2/\text{g}$, valor muy similar al del PLA y unas cuatro veces inferior al de la magnetita, lo cual se puede relacionar con la estructura menos porosa de la capa de PLA. Un análisis XPS ha revelado un contenido superficial en carbono muy elevado, aunque inferior al del PLA, y que el oxígeno, presente en los tres coloides, se encuentra en la superficie de las partículas mixtas en una proporción mayor a la correspondiente al PLA, por lo que en la superficie de estas partículas hay oxígenos provenientes de las moléculas de magnetita. El hierro, aunque principalmente presente en la magnetita, no está ausente en las partículas compuestas magnetita/PLA (7%), lo cual sugiere que el recubrimiento de la magnetita por PLA no es completo, o que la capa de polímero es muy fina en algunos lugares.

2. Sobre las propiedades magnéticas de las partículas compuestas, magnetita/PLA.

Las partículas compuestas se comportan también como un material ferrimagnético blando, propiedad heredada de los núcleos de magnetita presentes en ellas. Se ha estimado el valor de la densidad de las partículas mixtas a partir de los datos de imanación másica de saturación, resultando ser de $3.3\ \text{g}/\text{cm}^3$. La presencia de la cubierta de PLA en estas partículas se evidencia por el hecho de que la magnetización (masa) de saturación, M_s , se encuentra en torno a la mitad de la correspondiente a la magnetita pura ($M_s \cong 40\ \text{A m}^2/\text{kg}$, o utilizando la densidad calculada, $\sim 12\ 120\ \text{A}/\text{m}$), y la dependencia inicial magnetización-campo es más escarpada en el último caso. El ciclo de histéresis, es más estrecho y horizontal que el de la magnetita.

3. Sobre el comportamiento electrocinético de los diferentes tipos de partículas sintetizados.

Se ha obtenido la variación de la movilidad de los tres tipos de partículas frente al pH, para una fuerza iónica 10^{-3} M de KNO_3 . A continuación, se ha utilizado la teoría de O'Brien y White para deducir los valores del potencial ζ . Estos estudios han revelado puntos isoeléctricos a pH aproximados de 2, 5.2 y 6.8 para las microesferas, las partículas recubiertas y los núcleos magnéticos, respectivamente. El polímero de ácido láctico tiene siempre carga superficial negativa, comportamiento típico de los polímeros aniónicos en suspensión acuosa. Las partículas compuestas tienen un IEP ~ 5.2 , es decir, son menos positivas que las de magnetita para pH más ácido, y menos negativas para pH más elevado, como consecuencia de que la interfase polímero/disolución es escasamente sensible al pH. Del estudio de la evolución temporal de la movilidad de una suspensión acuosa de magnetita a pH natural que no se purgó con nitrógeno, se concluye que, en un tiempo relativamente corto (algo más de 2000 s), la movilidad pasa a ser de positiva a negativa, lo cual demuestra que la superficie de las partículas magnéticas cambia rápidamente cuando se encuentran en medio acuoso, para convertirse en maghemita. En consecuencia, el purgado con nitrógeno o un gas inerte, de las suspensiones de magnetita, es fundamental para un correcto estudio de estos sistemas.

4. Sobre las propiedades termodinámicas superficiales de los coloides sintetizados.

A partir de los valores obtenidos para el ángulo de contacto de diversos líquidos patrón con los distintos coloides sintéticos, se han calculado los correspondientes de las componentes de la energía libre superficial así como los de la energía libre superficial total de los diversos sólidos inmersos en aire. Los valores obtenidos para los ángulos de contacto sobre las placas recubiertas con el coloide MAG/PLA están comprendidos entre los correspondientes a magnetita y PLA, como era de esperar, si el recubrimiento es significativo. Se ha podido concluir que la magnetita es un típico material hidrófilo con una hidrofiliidad no demasiado alta. Por otro lado, el PVA que hemos empleado en las síntesis de las microesferas de PLA y las nanopartículas de MAG/PLA, es un material altamente hidrófobo. A partir de los valores de las componentes de

la energía libre superficial de este material se puede concluir que ninguno de los coloides, MAG/PLA o PLA, contiene en su superficie cantidades apreciables de PVA. Por otro lado, al contrario que la magnetita, tanto MAG/PLA como PLA, son materiales hidrófobos, siendo muy pronunciada la hidrofobicidad del PLA (mayor incluso que la del PVA). A partir de estos resultados se concluye que el material compuesto exhibe propiedades físicoquímicas intermedias a las de los materiales de los que está compuesto, esto es, magnetita (en el núcleo) y PLA (en la cubierta exterior).

5. Sobre la estabilidad de los distintos coloides en suspensiones acuosas.

Se ha estudiado la estabilidad de los tres sistemas coloidales en suspensiones acuosas a diferentes pH y fuerzas iónicas (KNO_3 y NaCl) mediante determinaciones de la absorbancia óptica de las suspensiones. Asimismo, para los materiales ferrimagnéticos, se ha estudiado el efecto de la presencia de campos magnéticos externos de diferentes intensidades. A partir de la curvas de variación de la absorbancia (turbidez) con el tiempo, para los instantes iniciales y dos electrolitos diferentes (KNO_3 y NaCl), se ha demostrado la formación de agregados de estas partículas en dichos instantes del proceso de sedimentación. Se ha comprobado que el máximo de estabilidad de estas suspensiones en 1 mM de KNO_3 coincide con el punto isoeléctrico de estas partículas.

En cuanto al efecto de la fuerza iónica, se ha comprobado que, para concentraciones próximas a 10^{-3} M, las suspensiones sedimentan más despacio en los primeros instantes del proceso de sedimentación, al tiempo que para estas mismas concentraciones se alcanza el máximo inicial con mayor rapidez. La adición de KNO_3 por encima de la concentración citada desestabiliza las suspensiones, y hace que se formen agregados que sedimentan antes -y más rápidamente- que cuando la concentración es baja.

El campo magnético ejerce una gran influencia, pues retarda mucho la disminución de A/A_0 , de modo que el campo domina en gran medida todos los aspectos de la curva de sedimentación. El efecto de B como inductor de estructuración -fenómeno que compensa en parte a la sedimentación- es tanto más intenso cuanto mayor es el valor del campo, con independencia de que se aplique paralela o antiparalelamente a \vec{g} .

Para el coloide magnetita/PLA, en el estudio del efecto de la concentración, se ha visto que la concentración 0.5 mM de KNO_3 separa dos regiones de comportamientos ligeramente diferentes y opuestos con y sin campo. En todo caso, las suspensiones en presencia de un campo magnético externo son más estables que en ausencia del mismo. Como en el caso de la magnetita, el pH, en combinación con la aplicación de campos magnéticos, permite un gran control de la estabilidad de estas suspensiones. El comportamiento de las suspensiones en instantes muy avanzados desde el comienzo del proceso de sedimentación permite afirmar que, en presencia de campo magnético, los agregados son mayores y su sedimentación más rápida, es decir, con menor τ . Estas conclusiones se han visto confirmadas a partir del cálculo de la energía potencial de interacción entre partículas.

6. Sobre la interacción del fármaco 21-fosfato disódico de betametasona con los diferentes sistemas coloidales sintetizados (transporte o “vehiculización” de fármaco).

Se ha realizado un estudio indirecto de la capacidad de transporte de fármacos de los distintos sistemas coloidales mediante investigaciones de la variación de la movilidad de las suspensiones en disolución acuosa de diferentes concentraciones de fármaco (a pH natural), y una concentración de fármaco dada y distintos pH. También se ha investigado directamente la capacidad de adsorción de fármacos, mediante la evaluación de las isothermas de adsorción a temperatura de laboratorio. La variación de la movilidad de las diversas partículas coloidales con la concentración de fármaco ha revelado un comportamiento opuesto entre los núcleos y los otros dos tipos de partículas coloidales, que se puede justificar por la repulsión electrostática que el polímero (cargado negativamente) ejerce sobre los iones negativos procedentes de la disociación del fosfato de betametasona. La variación de la movilidad para una concentración de fármaco dada y diversos pH, muestra que se produce un aumento en valor absoluto de la movilidad en todos los casos, hecho relacionado con la adsorción de fármaco sobre las partículas. Dicha adsorción es significativa, porque todos los sistemas pasan a tener movilidades superiores (más negativas) a las que tenían en el caso de un medio con fuerza iónica constante 1 mM de KNO_3 . Para pH próximos a 2, la movilidad de todas las suspensiones está muy próxima a cero, lo cual puede explicarse admitiendo la adsorción de las moléculas de FBM sobre todos los tipos de

partículas. Además, vuelve a quedar patente el hecho de que se ha conseguido el recubrimiento de las partículas, ya que las curvas correspondientes al polímero y a las partículas compuestas se encuentran por encima de la curva correspondiente a los núcleos magnéticos, y su forma es muy similar.

Las isothermas de adsorción del fármaco sobre los coloides, para una temperatura de 25°C, indican que la adsorción aumenta con la concentración inicial de glucocorticoide, especialmente a partir de una concentración inicial de FBM de 10^{-3} M, para la cual se produce un aumento brusco de la densidad de adsorción en los tres sistemas, aunque en mucha mayor cuantía para el PLA y el material compuesto, duplicando y triplicando, respectivamente, el valor de la magnetita.
